

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 för hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Jardiance 10 mg filmdragerade tabletter
Jardiance 25 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Jardiance 10 mg filmdragerade tabletter
Varje tablett innehåller 10 mg empagliflozin.

Hjälpämne med känd effekt
Varje tablett innehåller laktosmonohydrat motsvarande 154,3 mg vattenfri laktos.

Jardiance 25 mg filmdragerade tabletter
Varje tablett innehåller 25 mg empagliflozin.

Hjälpämne med känd effekt
Varje tablett innehåller laktosmonohydrat motsvarande 107,4 mg vattenfri laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Jardiance 10 mg filmdragerade tabletter
Rund, ljusgul, bikonvex, filmdragerad tablett med fasad kant, präglad med "S10" på ena sidan och Boehringer Ingelheims logo på den andra (tablettens diameter: 9,1 mm).

Jardiance 25 mg filmdragerade tabletter
Oval, ljusgul, bikonvex, filmdragerad tablett präglad med "S25" på ena sidan och Boehringer Ingelheims logo på den andra (tablettens längd: 11,1 mm, tablettens bredd: 5,6 mm).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Jardiance är avsett för behandling av vuxna med otillräckligt kontrollerad diabetes mellitus typ 2 som ett komplement till diet och motion

- som monoterapi när metformin inte anses lämpligt på grund av intolerans.
- som tillägg till andra läkemedel för behandling av diabetes.

För studieresultat vad gäller kombinationer, effekter på glykemisk kontroll och kardiovaskulära händelser samt vilka populationer som har studerats, se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade startdosen är 10 mg empagliflozin en gång dagligen som monoterapi och som tillägg till kombinationsbehandling med andra läkemedel för behandling av diabetes. Hos patienter som tolererar empagliflozin 10 mg en gång dagligen, har ett eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² och behöver striktare glykemisk kontroll kan dosen höjas till 25 mg en gång dagligen. Den maximala dagsdosen är 25 mg (se nedan och avsnitt 4.4).

När empagliflozin används i kombination med en sulfonureid eller med insulin kan en lägre dos av sulfonureid eller insulin övervägas för att minska risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

På grund av verkningsmekanismen är den glykemiska effekten av empagliflozin beroende av njurfunktionen. Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl ≥ 60 ml/min.

Behandling med empagliflozin ska inte påbörjas hos patienter med en eGFR < 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl < 60 ml/min. Hos patienter som tolererar empagliflozin och vars eGFR konstant är under 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl under 60 ml/min, ska dosen empagliflozin justeras eller kvarstå på 10 mg en gång dagligen. Empagliflozin ska sättas ut när eGFR konstant är under 45 ml/min/1,73 m² eller CrCl konstant under 45 ml/min (se avsnitt 4.4, 4.8, 5.1 och 5.2).

Empagliflozin ska inte användas till patienter med terminal njursjukdom eller till patienter på dialys eftersom det inte förväntas vara effektivt hos dessa patienter (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt leverfunktion. Empagliflozinexponeringen är förhöjd hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Terapeutisk erfarenhet av patienter med gravt nedsatt leverfunktion är begränsad, och rekommenderas därför inte för användning i denna population (se avsnitt 5.2).

Äldre

Ingen dosjustering rekommenderas baserat på ålder. Hos patienter 75 år och äldre, bör en ökad risk för volymförlust beaktas (se avsnitt 4.4 och 4.8). På grund av begränsad erfarenhet från behandling av patienter i åldern 85 år och äldre, rekommenderas inte initiering av empagliflozinbehandling (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för empagliflozin för barn och ungdomar har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Tabletterna kan tas med eller utan mat, och sväljes hela med vatten. Om en dos missats, bör den tas så snart patienten kommer ihåg det. Dubbel dos bör inte tas på samma dag.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Jardiance ska inte användas till patienter med typ 1 diabetes mellitus typ 1 eller för behandling av diabetesketoacidosis.

Diabetesketoacidosis

Sällsynta fall av diabetesketoacidosis (DKA), inklusive livshotande fall, har rapporterats i kliniska prövningar och efter marknads lanseringen hos patienter behandlade med SGLT2-hämmare, inklusive empagliflozin. I ett antal fall var tillståndet atypiskt med endast måttligt förhöjda blodglukosvärden, under 14 mmol/l (250 mg/dl). Det är inte känt om DKA uppträder med större sannolikhet vid högre doser av empagliflozin.

Risken för diabetesketoacidosis måste beaktas i händelse av ospecifika symtom såsom illamående, kräkningar, anorexi, buksmärter, kraftig törst, andningsbesvär, förvirring, ovanlig trötthet eller sömnhet. Patienter bör, oavsett blodglukosvärde, omedelbart bedömas med avseende på ketoacidosis om dessa symtom uppträder.

Hos patienter där DKA misstänks eller bekräftas ska behandling med empagliflozin omedelbart avbrytas.

Behandlingen ska avbrytas hos patienter som är inlagda på sjukhus för större kirurgiska ingrepp eller akut allvarlig sjukdom. I båda fallen kan behandling med empagliflozin åter påbörjas när patientens tillstånd har stabiliserats.

Innan behandling med empagliflozin påbörjas bör faktorer i patientens bakgrund, som kan predisponera för ketoacidosis, beaktas.

Patienter som kan ha en förhöjd risk för DKA innefattar patienter med en låg reserv av funktionella betaceller (t.ex. patienter med typ 2-diabetes med lågt C-peptidvärde eller latent autoimmun diabetes hos vuxna (LADA) eller patienter med tidigare pankreatit), patienter med tillstånd som medför minskat födointag eller allvarlig vätskebrist, patienter för vilka insulindoser minskats samt patienter med ökat insulinbehov till följd av akut sjukdom, kirurgiskt ingrepp eller alkoholmissbruk. SGLT2-hämmare bör användas med försiktighet hos dessa patienter.

Patienter som tidigare har drabbats av DKA vid behandling med SGLT2-hämmare rekommenderas inte att återuppta behandling med SGLT2-hämmare om inte en annan tydlig utlösande faktor har identifierats och åtgärdats.

Empagliflozins säkerhet och effektivitet för patienter med typ 1-diabetes har inte fastställts, och empagliflozin bör inte användas för behandling av patienter med typ 1-diabetes. Begränsade data från kliniska prövningar tyder på att DKA förekommer med frekvensen vanlig, när patienter med typ 1-diabetes behandlas med SGLT2-hämmare.

Nedsatt njurfunktion

Behandling med Jardiance ska inte påbörjas hos patienter med en eGFR <60 ml/min/1,73 m² eller CrCl <60 ml/min. Hos patienter som tolererar empagliflozin och vars eGFR konstant är under 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl under 60 ml/min, ska dosen empagliflozin justeras eller kvarstå på 10 mg en gång dagligen. Empagliflozin ska sättas ut när eGFR konstant är under 45 ml/min/1,73 m² eller CrCl konstant under 45 ml/min. Empagliflozin ska inte användas till patienter med terminal njursjukdom eller till patienter på dialys eftersom det inte förväntas vara effektivt hos dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Övervakning av njurfunktionen

Den glykemiska effekten av empagliflozin är beroende av njurfunktionen, på grund av dess verkningsmekanism. Därför rekommenderas utvärdering av njurfunktionen enligt följande:

- Före behandlingen med empagliflozin och regelbundet under behandlingen, det vill säga minst årligen (se avsnitt 4.2, 5.1 och 5.2).
- Före samtida behandling med något annat läkemedel som kan ha en negativ effekt på njurfunktionen.

Leverskada

Fall av leverskada har rapporterats med empagliflozin i kliniska prövningar. Något orsakssamband mellan empagliflozin och leverskada har inte fastställts.

Förhöjd hematokrit

En ökning av hematokrit observerades vid empagliflozinbehandling (se avsnitt 4.8).

Äldre

Effekten av empagliflozin på uringlukosutsöndring är förknippad med osmotisk diures, som kan påverka vätskestatus. Patienter i åldern 75 år och äldre kan löpa en ökad risk för volymförlust. Ett större antal av dessa patienter som behandlades med empagliflozin hade biverkningar relaterade till volymförlust jämfört med placebo (se avsnitt 4.8). Därför ska dessa patienters vätskeintag tas i särskild beaktning vid samtidig administrering av läkemedel som kan orsaka volymförlust (t.ex. diuretika, ACE-hämmare).

Erfarenheterna från behandling av patienter i åldern 85 år och äldre är begränsad. Initiering av empagliflozinbehandling till denna population rekommenderas inte (se avsnitt 4.2).

Risk för volymförlust

Baserat på verkningsmekanismen för SGLT-2-hämmare, kan osmotisk diures som åtföljer terapeutisk glukosuri leda till en måttlig sänkning av blodtrycket (se avsnitt 5.1). Därför bör försiktighet iakttas hos patienter där ett empagliflozin-inducerat blodtrycksfall skulle kunna utgöra en risk, såsom patienter med känd hjärt-kärlsjukdom, patienter som får blodtryckssänkande behandling med hypotoni i anamnesen eller patienter som är 75 år och äldre.

Vid förhållanden som kan leda till vätskeförlust (t.ex. gastrointestinal sjukdom), rekommenderas noggrann övervakning av volymstatus (till exempel kroppsundersökning, blodtrycksmätningar, laboratorieprover, inklusive hematokrit) och elektrolyter för patienter som får empagliflozin. Tillfällig utsättning av behandling med empagliflozin bör övervägas tills vätskeförlusten har korrigerats.

Urinvägsinfektioner

I resultat från poolade, placebokontrollerade, dubbelblinda studier på 18 till 24 veckor, var den totala frekvensen av urinvägsinfektioner som rapporterades som biverkning likartad hos patienter som behandlades med empagliflozin 25 mg och placebo och högre hos patienter som behandlades med empagliflozin 10 mg (se avsnitt 4.8). Komplicerade urinvägsinfektioner (inklusive allvarliga urinvägsinfektioner, pyelonefrit eller urosepsis) uppträdde med liknande frekvens hos patienter behandlade med empagliflozin jämfört med placebo. Dock bör tillfällig utsättning av empagliflozin övervägas hos patienter med komplicerade urinvägsinfektioner.

Amputationer av nedre extremiteter

Ett ökat antal amputationer av nedre extremiteter (framförallt av tår) har observerats i pågående kliniska långtidsstudier med en annan SGLT2-hämmare. Det är inte känt om detta är en klasseffekt. Som till alla patienter med diabetes är det viktigt att ge råd om rutinmässig förebyggande fotvård.

Hjärtsvikt

Erfarenhet av New York Heart Association (NYHA) klass I-II är begränsad, och det finns ingen erfarenhet från kliniska studier med empagliflozin i NYHA klass III-IV. I EMPA-REG OUTCOME-studien rapporterades 10,1 % av patienterna ha hjärtsvikt vid baslinjen. Minskningen av kardiovaskulär död hos dessa patienter var likvärdig med den totala studiepopulationen.

Urinprover

Patienter som tar Jardiance testar positivt för glukos i urinen, på grund av verkningsmekanismen.

Laktos

Tabletterna innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Diuretika

Empagliflozin kan bidra till den diuretiska effekten av tiazid- och loopdiuretika och kan öka risken för uttorkning och hypotoni (se avsnitt 4.4).

Insulin och insulinsekretagoger

Insulin och insulinsekretagoger, såsom sulfonureider, kan öka risken för hypoglykemi. För att minska risken för hypoglykemi, kan dosen av insulin eller en insulinsekretagog behöva sänkas när de används i kombination med empagliflozin (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Farmakokinetiska interaktioner

Effekter av andra läkemedel på empagliflozin

In vitro-data tyder på att den huvudsakliga metaboliseringsvägen för empagliflozin hos människa är genom glukuronidering av uridin 5'-difosfoglukuronosyltransferaser UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 och UGT2B7. Empagliflozin är ett substrat för de humana upptagstransportörerna OAT3, OATP1B1 och OATP1B3, men inte OAT1 och OCT2. Empagliflozin är ett substrat för P-glykoprotein (P-gp) och bröstcancerresistensprotein (BCRP).

Samtidig administrering av empagliflozin med probenecid, en hämmare av UGT-enzymerna och OAT3, resulterade i 26 % ökning av högsta plasmakoncentrationer för empagliflozin (C_{max}) och 53 % ökning av arean under koncentration-tidskurvan (AUC). Dessa förändringar ansågs inte vara kliniskt betydelsefulla.

Effekten av UGT-induktion på empagliflozin har inte studerats. Samtidig behandling med kända UGT-enzyminducerare ska undvikas på grund av en potentiell risk för minskad effekt.

En interaktionsstudie med gemfibrozil, en *in vitro*-hämmare av OAT3- och OATP1B1/1B3-transportörer, visade att C_{max} för empagliflozin ökade med 15 % och att AUC ökade med 59 % efter samtidig administrering. Dessa förändringar ansågs inte vara kliniskt betydelsefulla.

Hämning av OATP1B1/1B3-transportörer genom samtidig administrering med rifampicin, resulterade i 75 % ökning av C_{\max} och 35 % ökning av AUC för empagliflozin. Dessa förändringar ansågs inte vara kliniskt betydelsefulla.

Empagliflozin-exponeringen var likartad med och utan samtidig administrering av verapamil, en P-gp-hämmare, vilket tyder på att hämning av P-gp inte har någon kliniskt relevant effekt på empagliflozin.

Interaktionsstudier tyder på att farmakokinetiken för empagliflozin inte påverkades av samtidig administrering av metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatin, torasemid och hydroklortiazid.

Effekter av empagliflozin på andra läkemedel

Baserat på *in vitro*-studier, hämmar, inaktiverar eller inducerar empagliflozin inte CYP450-isoformer. Empagliflozin hämmar inte UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 eller UGT2B7. Interaktioner mellan läkemedel som inbegriper de viktigaste CYP450- och UGT-isoformerna med empagliflozin och samtidigt administrerade substrat för dessa enzymer är därför osannolika.

Terapeutiska doser av empagliflozin hämmar inte P-gp. Baserat på *in vitro*-studier anses det osannolikt att empagliflozin orsakar interaktioner med läkemedel som är P-gp-substrat. Samtidig administrering av digoxin, ett P-gp-substrat, med empagliflozin resulterade i 6 % ökning av AUC och 14 % ökning av C_{\max} för digoxin. Dessa förändringar ansågs inte vara kliniskt betydelsefulla.

Empagliflozin hämmar inte humana upptagstransportörer såsom OAT3, OATP1B1 och OATP1B3 *in vitro* vid kliniskt relevanta plasmakoncentrationer och, som sådan, anses läkemedelsinteraktioner med substrat av dessa upptagstransportörer osannolika.

Interaktionsstudier utförda på friska frivilliga tyder på att empagliflozin inte hade några kliniskt relevanta effekter på farmakokinetiken för metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, simvastatin, warfarin, ramipril, digoxin, diuretika och orala preventivmedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av empagliflozin för gravida kvinnor. Djurstudier visar att empagliflozin passerar placentan under sendräktighet i mycket begränsad omfattning, men visar inte några direkta eller indirekta skadliga effekter på tidig embryonal utveckling. Däremot har djurstudier visat negativa effekter på postnatal utveckling (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd är det bättre att undvika användning av Jardiance under graviditet.

Amning

Det finns inga data för människor om utsöndring av empagliflozin i bröstmjolk. Tillgängliga toxikologiska djurdata har visat att empagliflozin utsöndras i mjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Jardiance ska inte användas under amning.

Fertilitet

Inga studier avseende effekten på fertilitet hos människa har utförts för Jardiance. Djurstudier tyder inte på några direkta eller indirekta effekter avseende fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Jardiance har en liten effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter ska rådas att vidta försiktighetsåtgärder för att undvika hypoglykemi vid framförande av fordon och användning av maskiner, i synnerhet när Jardiance används i kombination med en sulfonureid och/eller insulin.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Totalt 15 582 patienter med diabetes mellitus typ 2 ingick i kliniska studier för att utvärdera säkerheten för empagliflozin, varav 10 004 patienter fick empagliflozin, antingen ensamt eller i kombination med metformin, en sulfonureid, pioglitazon, DPP-4-hämmare, eller insulin.

I 6 placebokontrollerade studier som pågick i 18 till 24 veckor ingick 3 534 patienter, varav 1 183 behandlades med placebo och 2 351 med empagliflozin. Den totala incidensen av biverkningar hos patienter som behandlades med empagliflozin var likartad med placebo. Den oftast rapporterade biverkningen var hypoglykemi vid användning tillsammans med sulfonureider eller insulin (se beskrivning av valda biverkningar).

Biverkningar i tabellform

Biverkningar är indelade efter organsystem och MedDRA:s föredragna termer, vilka rapporterats hos patienter som fick empagliflozin i placebokontrollerade studier presenteras i tabellen nedan (tabell 1).

Biverkningarna är listade efter absolut frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) eller mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1: Biverkningar som rapporterats i placebokontrollerade studier

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
<i>Infektioner och infestationer</i>		Vaginal moniliasis, vulvovaginit, balanitis och andra genitala infektioner ^a Urinvägsinfektioner ^a		
<i>Metabolism och nutrition</i>	Hypoglykemi (vid användning tillsammans med sulfonyleurea eller insulin) ^a	Törst		Diabetes-ketoacidosis ^{*, b}
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		Pruritus (generaliserad)		
<i>Blodkärl</i>			Volymförlust ^a	
<i>Njurar och urinvägar</i>		Ökad urinering ^a	Dysuri	
<i>Undersökningar</i>		Förhöjda serumlipider ^c	Ökat blodkreatinin/minskad glomerulär filtrationshastighet ^a Förhöjd hematokrit ^d	

^a se underavsnitten nedan för mer information

^b från erfarenheter efter marknads lansering

^c Genomsnittliga procentuella ökningarna från baslinjen för empagliflozin 10 mg respektive 25 mg jämfört med placebo var för totalt kolesterol 4,9 % och 5,7 % jämfört med 3,5 %; för HDL-kolesterol 3,3 % och 3,6 % jämfört med 0,4 %; för LDL-kolesterol 9,5 % och 10,0 % jämfört med 7,5 %; för triglycerider 9,2 % och 9,9 % jämfört med 10,5 %.

^d Genomsnittlig förändring av hematokrit från baslinjen var 3,4 % och 3,6 % för empagliflozin 10 mg respektive 25 mg, jämfört med 0,1 % för placebo. I EMPA-REG OUTCOME-studien återgick hematokritnivåerna till baslinjevärdena efter en uppföljningsperiod på 30 dagar efter avslutad behandling.

* se avsnitt 4.4

Beskrivning av valda biverkningar

Hypoglykemi

Hypoglykemifrekvensen berodde på bakgrundsbehandlingen i respektive studie och var likartad för empagliflozin och placebo som monoterapi, som tillägg till metformin, som tillägg till pioglitazon med eller utan metformin, som tillägg till linagliptin och metformin, som komplement till standardbehandling samt för kombinationen av empagliflozin med metformin till tidigare obehandlade patienter, jämfört med dem som behandlats med empagliflozin och metformin som enskilda komponenter. En ökad frekvens noterades när det gavs som tillägg till metformin och en sulfonureid (empagliflozin 10 mg: 16,1 %, empagliflozin 25 mg: 11,5 %, placebo: 8,4 %), som tillägg till basinsulin med eller utan metformin och med eller utan en sulfonureid (empagliflozin 10 mg: 19,5 %, empagliflozin 25 mg: 28,4 %, placebo: 20,6 % under de första 18 veckorna av behandling, när insulin inte kunde anpassas; empagliflozin 10 mg och 25 mg: 36,1 %, placebo 35,3 % under 78-veckorsstudien), och som tillägg till MDI-insulin (flera dagliga injektioner; Multiple Daily Injections) med eller utan metformin (empagliflozin 10 mg: 39,8 %, empagliflozin 25 mg: 41,3 %, placebo: 37,2 % under den initiala 18-veckorsbehandlingen när insulin inte kunde justeras; empagliflozin 10 mg: 51,1 %, empagliflozin 25 mg: 57,7 %, placebo: 58 % under 52-veckorsstudien).

Allvarlig hypoglykemi (händelser som kräver behandling)

Ingen ökning av allvarlig hypoglykemi sågs med empagliflozin jämfört med placebo som monoterapi, som tillägg till metformin, som tillägg till metformin och en sulfonureid, som tillägg till pioglitazon med eller utan metformin, som tillägg till linagliptin och metformin, som komplement till standardbehandling samt för kombinationen av empagliflozin med metformin till tidigare obehandlade patienter jämfört med dem som behandlats med empagliflozin och metformin som enskilda komponenter. En ökad frekvens noterades när det gavs som tillägg till basinsulin med eller utan metformin och med eller utan en sulfonureid (empagliflozin 10 mg: 0 %, empagliflozin 25 mg: 1,3 %, placebo: 0 % under de första 18 veckorna av behandling, när insulin inte kunde anpassas; empagliflozin 10 mg: 0 %, empagliflozin 25 mg: 1,3 %, placebo 0 % under 78-veckorsstudien) och som tillägg till MDI-insulin med eller utan metformin (empagliflozin 10 mg: 1,6 %, empagliflozin 25 mg: 0,5 %, placebo: 1,6 % under den initiala 18-veckorsbehandlingen när insulin inte kunde justeras och under 52-veckorsstudien).

Vaginal moniliasis, vulvovaginit, balanit och andra genitala infektioner

Vaginal moniliasis, vulvovaginit, balanit och andra genitala infektioner rapporterades oftare hos patienter som behandlades med empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 4,0 %, empagliflozin 25 mg: 3,9 %) jämfört med placebo (1,0 %). Dessa infektioner rapporterades oftare hos kvinnor som behandlades med empagliflozin jämfört med placebo, och skillnaden i frekvens var mindre markant hos män. Infektioner i könsdelarna var av lindrig eller måttlig grad.

Ökad urinerings

Ökad urinerings (inbegripet de fördefinierade termerna pollakiuri, polyuri och nokturi) observerades vid högre frekvenser hos patienter som behandlades med empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 3,5 %, empagliflozin 25 mg: 3,3 %) jämfört med placebo (1,4 %). Ökad urinerings var i de flesta fall av lindrig eller måttlig grad. Frekvensen av rapporterad nokturi var likartad för placebo och empagliflozin (<1 %).

Urinvägsinfektioner

Den totala frekvensen av urinvägsinfektioner som rapporterades som biverkning var likartad hos patienter som behandlats med empagliflozin 25 mg och placebo (7,0 % och 7,2 %) och högre för patienter som behandlades med empagliflozin 10 mg (8,8 %). På liknande sätt som för placebo, rapporterades urinvägsinfektioner oftare för empagliflozin hos patienter med en historia av kroniska eller återkommande urinvägsinfektioner. Urinvägsinfektionens svårighetsgrad (mild, måttlig, svår) var likartad hos patienter som behandlades med empagliflozin och placebo. Dessa infektioner rapporterades oftare hos kvinnor som behandlades med empagliflozin jämfört med placebo; ingen skillnad noterades bland män.

Volymförlust

Den totala frekvensen av volymförlust (inklusive de fördefinierade termerna sänkt (ambulatoriskt) blodtryck, sänkt systoliskt blodtryck, uttorkning, hypotoni, hypovolemi, ortostatisk hypotoni och synkope) var likartade hos patienter som behandlades med empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 0,6 %, empagliflozin 25 mg: 0,4 %) och placebo (0,3 %). Frekvensen av volymförlust-händelser ökade hos patienter som var 75 år eller äldre vilka behandlades med empagliflozin 10 mg (2,3 %) eller empagliflozin 25 mg (4,3 %) jämfört med placebo (2,1 %).

Ökat blodkreatinin/minskad glomerulär filtrationshastighet

Den totala frekvensen av patienter med ökat blodkreatinin och minskad glomerulär filtrationshastighet var likvärdig för empagliflozin och placebo (ökat blodkreatinin: empagliflozin 10 mg 0,6 %, empagliflozin 25 mg 0,1 %, placebo 0,5 %; minskad glomerulär filtrationshastighet: empagliflozin 10 mg 0,1 %, empagliflozin 25 mg 0 %, placebo 0,3 %).

Initiala kreatininökningar och initiala minskningar i estimerad glomerulär filtrationshastighet hos patienter som behandlas med empagliflozin var generellt sett övergående under kontinuerlig behandling eller reversibla efter utsättning av läkemedelsbehandling.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symtom

I kontrollerade kliniska studier visade engångsdoser på upp till 800 mg empagliflozin (motsvarande 32 gånger den högsta rekommenderade dagliga dosen) hos friska frivilliga och upprepade doser på upp till 100 mg empagliflozin (motsvarande 4 gånger den högsta rekommenderade dagliga dosen) hos patienter med diabetes mellitus typ 2 ingen toxicitet. Empagliflozin ökade uringlukosutsöndringen vilket ledde till en ökad urinvolym. Den observerade ökningen av urinvolymen var inte dosberoende och är inte kliniskt betydelsefull. Det finns ingen erfarenhet av doser över 800 mg hos människa.

Behandling

Om en överdos inträffar ska lämplig behandling utifrån patientens kliniska status sättas in. Avlägsnande av empagliflozin genom hemodialys har inte studerats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesmedel, övriga blodglukossänkande medel, exkl. insuliner, ATC-kod: A10BX12

Verkningsmekanism

Empagliflozin är en reversibel, mycket potent (IC_{50} på 1,3 nmol) och selektiv kompetitiv hämmare av natrium-glukos-kotransportör 2 (SGLT2). Empagliflozin inhiberar inte andra glukotransportörer viktiga för glukotransport i perifera vävnader och är 5000 gånger mer selektivt för SGLT2 kontra SGLT1, den huvudsakliga transportören ansvarig för glukosupptaget i tarmen. SGLT2 uttrycks kraftigt i njuren medan uttryck i andra vävnader är frånvarande eller mycket låg. I egenskap av den dominerande transportören ansvarar den för återupptag av glukos från det glomerulära filtratet tillbaka in i cirkulationen. Hos patienter med diabetes mellitus typ 2 och hyperglykemi filtreras och reabsorberas en större mängd glukos.

Empagliflozin förbättrar den glykemiska kontrollen hos patienter med diabetes mellitus typ 2 genom att minska det renala glukosåterupptaget. Mängden glukos som avlägsnas via njuren genom denna glukuretiska mekanism är beroende av blodglukoskoncentration och GFR. Hämmning av SGLT2 hos patienter med diabetes mellitus typ 2 och hyperglykemi leder till att överskott av glukos utsöndras i urinen. Initiering av empagliflozin ökar dessutom utsöndringen av natrium vilket leder till osmotisk diures och minskad intravaskulär volym.

Hos patienter med typ 2-diabetes, ökade uringlukosutsöndringen omedelbart efter den första dosen av empagliflozin och är kontinuerlig över det 24 timmar långa doseringsintervallet. En ökad uringlukosutsöndring bibehölls till slutet av den fyra veckor långa behandlingsperioden, på i genomsnitt cirka 78 g/dag. Ökad uringlukosutsöndring resulterade i en omedelbar minskning av plasmaglukosnivåer hos patienter med typ 2-diabetes.

Empagliflozin förbättrar både fastande och postprandiella plasmaglukosnivåer. Empagliflozins verkningsmekanism är oberoende av betacellfunktionen och insulinsekretionen och detta bidrar till en låg risk för hypoglykemi. Förbättring av surrogatmarkörer för betacellfunktion, inklusive Homeostasis Model Assessment- β (HOMA- β) noterades. Dessutom utlöser uringlukosutsöndring kaloriförlust, åtföljt av förlust av kroppsfett och sänkt kroppsvikt. Den glukosuri som observeras med empagliflozin, åtföljs av diures vilket kan bidra till varaktig och måttlig sänkning av blodtrycket. Den glukosuri, natriures och osmotiska diures som observerades med empagliflozin kan bidra till förbättringen av kardiovaskulära utfall.

Klinisk effekt och säkerhet

Både förbättrad glykemisk kontroll och reducerad kardiovaskulär morbiditet och mortalitet är viktiga delar i behandlingen av typ 2-diabetes.

Glykemisk effekt och kardiovaskulära utfall har utvärderats i totalt 14 663 patienter med diabetes mellitus typ 2 som behandlades i 12 dubbelblinda, placebokontrollerade och aktivt kontrollerade kliniska studier, varav 9 295 erhöll empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 4 165 patienter; empagliflozin 25 mg: 5 130 patienter). Fem studier hade behandlingstider på 24 veckor, förlängningar av dessa och andra studier hade patienter som exponerades för empagliflozin i upp till 102 veckor.

Behandling med empagliflozin som monoterapi och i kombination med metformin, pioglitazon, en sulfonureid, DPP-4-hämmare, och insulin leder till kliniskt relevanta förbättringar av HbA1c, fastplasmaglukos (FPG), kroppsvikt och systoliskt och diastoliskt blodtryck. Administrering av empagliflozin 25 mg resulterade i en högre andel patienter som uppnådde HbA1c målsättning på mindre än 7 % och färre patienter som behöver tilläggsbehandling jämfört med empagliflozin 10 mg och placebo. Högre HbA1c-värde vid baslinjen var associerat med en större sänkning av HbA1c. Empagliflozin som komplement till standardbehandling reducerade dessutom kardiovaskulär mortalitet hos patienter med typ 2-diabetes och etablerad kardiovaskulär sjukdom.

Monoterapi

Effekt och säkerhet för empagliflozin som monoterapi utvärderades i en dubbelblind, placebokontrollerad och aktivt kontrollerad studie på 24 veckor bland tidigare obehandlade patienter. Behandling med empagliflozin resulterade i en statistiskt signifikant ($p < 0,0001$) minskning av HbA1c jämfört med placebo (tabell 2) och en kliniskt relevant minskning av FPG.

I en fördefinierad analys av patienter ($N = 201$) med ett utgångsvärde för HbA1c $\geq 8,5$ %, resulterade behandling i en minskning av HbA1c från utgångsvärdet med $-1,44$ % för empagliflozin 10 mg, $-1,43$ % för empagliflozin 25 mg, $-1,04$ % för sitagliptin och en ökning med $0,01$ % för placebo.

I den dubbelblinda placebokontrollerade förlängningen av denna studie, bibehölls sänkningar av HbA1c, kroppsvikt och blodtryck fram till vecka 76.

Tabell 2: Effekter resultat i en 24-veckors placebokontrollerad studie av empagliflozin som monoterapi^a

	Placebo	Jardiance		Sitagliptin
		10 mg	25 mg	100 mg
N	228	224	224	223
HbA1c (%)				
Baslinje (medelvärde)	7,91	7,87	7,86	7,85
Förändring från baslinjen ¹	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Skillnad jämfört med placebo ¹ (97,5 % KI)		-0,74* (-0,90, -0,57)	-0,85* (-1,01, -0,69)	-0,73 (-0,88, -0,59) ³
N	208	204	202	200
Patienter (%) som uppnådde HbA1c <7 % med HbA1c vid baslinje ≥ 7 %²	12,0	35,3	43,6	37,5
N	228	224	224	223
Kroppsvikt (kg)				
Baslinje (medelvärde)	78,23	78,35	77,80	79,31
Förändring från baslinjen ¹	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Skillnad jämfört med placebo ¹ (97,5 % KI)		-1,93* (-2,48, -1,38)	-2,15* (-2,70, -1,60)	0,52 (-0,04, 1,00) ³
N	228	224	224	223
Systoliskt blodtryck (mmHg)⁴				
Baslinje (medelvärde)	130,4	133,0	129,9	132,5
Förändring från baslinjen ¹	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Skillnad jämfört med placebo ¹ (97,5 % KI)		-2,6* (-5,2, -0,0)	-3,4* (-6,0, -0,9)	0,8 (-1,4, 3,1) ³

^a Fullständig analysuppsättning (FAS) med hjälp av Last Observation Carried Forward (LOCF) före glykemisk akutbehandling

¹ Medelvärde justerat för värdet vid baslinjen

² Inte utvärderat med avseende på statistisk signifikans på grund av det sekventiella bekräftande testförfarandet

³ 95 % KI

⁴ LOCF, värden efter antihypertensiv tilläggsbehandling uteslutna

*p-värde $< 0,0001$

Kombinationsbehandling

Empagliflozin som tillägg till metformin, sulfonureider, pioglitazon

Empagliflozin som tillägg till metformin eller metformin och en sulfonureid, eller pioglitazon med eller utan metformin resulterade i statistiskt signifikanta ($p < 0,0001$) sänkningar av HbA1c och kroppsvikt jämfört med placebo (tabell 3). Dessutom resulterade det i en kliniskt betydelsefull minskning av FPG, systoliskt och diastoliskt blodtryck jämfört med placebo.

I den dubbelblinda placebokontrollerade förlängningen av dessa studier bibehölls sänkningar av HbA1c, kroppsvikt och blodtryck fram till vecka 76.

Tabell 3: Effektergebnat i 24-veckors placebokontrollerade studier^a

Tillägg till metforminterapi			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Baslinje (medelvärde)	7,90	7,94	7,86
Förändring från baslinjen ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Skillnad jämfört med placebo ¹ (97,5 % KI)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
N	184	199	191
Patienter (%) som uppnådde HbA1c <7 % med HbA1c vid baslinje ≥ 7 %²	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
Kroppsvikt (kg)			
Baslinje (medelvärde)	79,73	81,59	82,21
Förändring från baslinjen ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Skillnad jämfört med placebo ¹ (97,5 % KI)		-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)
N	207	217	213
Systoliskt blodtryck (mmHg)²			
Baslinje (medelvärde)	128,6	129,6	130,0
Förändring från baslinjen ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Skillnad jämfört med placebo ¹ (95 % KI)		-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)
Tillägg till metformin och sulfonureidbehandling			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Baslinje (medelvärde)	8,15	8,07	8,10
Förändring från baslinjen ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Skillnad jämfört med placebo ¹ (97,5 % KI)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)
N	216	209	202
Patienter (%) som uppnådde HbA1c <7 % med HbA1c vid baslinje ≥ 7 %²	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
Kroppsvikt (kg)			
Baslinje (medelvärde)	76,23	77,08	77,5
Förändring från baslinjen ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Skillnad jämfört med placebo ¹ (97,5 % KI)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)
N	225	225	216
Systoliskt blodtryck (mmHg)²			
Baslinje (medelvärde)	128,8	128,7	129,3
Förändring från baslinjen ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Skillnad jämfört med placebo ¹ (95 % KI)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)

Tillägg till pioglitazon +/- metforminbehandling			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	165	165	168
HbA1c (%)			
Baslinje (medelvärde)	8,16	8,07	8,06
Förändring från baslinjen ¹	-0,11	-0,59	-0,72
Skillnad jämfört med placebo ¹ (97,5 % KI)		-0,48* (-0,69, -0,27)	-0,61* (-0,82, -0,40)
N	155	151	160
Patienter (%) som uppnådde HbA1c <7 % med HbA1c vid baslinje ≥ 7 %²	7,7	24	30
N	165	165	168
Kroppsvikt (kg)			
Baslinje (medelvärde)	78,1	77,97	78,93
Förändring från baslinjen ¹	0,34	-1,62	-1,47
Skillnad jämfört med placebo ¹ (97,5 % KI)		-1,95* (-2,64, -1,27)	-1,81* (-2,49, -1,13)
N	165	165	168
Systoliskt blodtryck (mmHg)³			
Baslinje (medelvärde)	125,7	126,5	126
Förändring från baslinjen ¹	0,7	-3,1	-4,0
Skillnad jämfört med placebo ¹ (95 % KI)		-3,9 (-6,23, -1,50)	-4,7 (-7,08, -2,37)

^a Fullständig analysuppsättning (FAS) med hjälp av Last Observation Carried Forward (LOCF) före glykemisk akutbehandling

¹ Medelvärde justerat för värdet vid baslinjen

² Inte utvärderat med avseende på statistisk signifikans på grund av det sekventiella bekräftande testförfarandet

³ LOCF, värden efter antihypertensiv tilläggsbehandling uteslutna

*p-värde <0,0001

I kombination med metformin till tidigare obehandlade patienter

En 24 veckor lång faktoriell design-studie utfördes för att utvärdera effekten och säkerheten av empagliflozin till tidigare obehandlade patienter. Behandling med empagliflozin i kombination med metformin (5 mg och 500 mg; 5 mg och 1000 mg; 12,5 mg och 500 mg samt 12,5 mg och 1000 mg 2 gånger dagligen) gav statistiskt signifikanta förbättringar av HbA1c (Tabell 4) och medförde större minskningar i FPG (jämfört med de enskilda komponenterna) och kroppsvikt (jämfört med metformin).

Tabell 4: Effektergebnisse bei 24 Wochen bei Vergleich zwischen empagliflozin in Kombination mit metformin und den einzelnen Komponenten^a

	Empagliflozin 10 mg ^b			Empagliflozin 25 mg ^b			Metformin ^c	
	+ Met 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	Ingen Met	+ Met 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	Ingen Met	1000 mg	2000 mg
N	169	171	172	170	170	167	171	170
HbA1c (%)								
Baslinje (Medelwert)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Änderung von Baslinje ¹	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Vergleich mit empa (95 % KI) ¹	-0,63* (-0,86, -0,40)	-0,72* (-0,96, -0,49)		-0,57* (-0,81, -0,34)	-0,72* (-0,95, -0,48)			
Vergleich mit met (95 % KI) ¹	-0,79* (-1,03, -0,56)	-0,33* (-0,56, -0,09)		-0,75* (-0,98, -0,51)	-0,33* (-0,56, -0,10)			

Met = metformin; empa = empagliflozin

¹ Medelwert justiert für den Wert der Baslinje

^a Analysen wurden auf der vollständigen Analysensammlung (FAS) mit Hilfe von beobachteten Fällen (OC, Observed Cases)

^b Administriert in zwei gleich großen Dosen pro Tag, wenn sie zusammen mit metformin

^c Administriert in zwei gleich großen Dosen pro Tag

*p<0,0062 für HbA1c

Empagliflozin bei Patienten, die unzureichend kontrolliert mit metformin und linagliptin

Hos Patienten, die unzureichend kontrolliert mit metformin und linagliptin 5 mg resultierte die Behandlung mit sowohl empagliflozin 10 mg als auch 25 mg in statistisch signifikante (p < 0,0001) Verringerungen von HbA1c und Körpergewicht im Vergleich mit Placebo (Tabelle 5). Darüber hinaus resultierte es in klinisch bedeutungsvollen Verringerungen von FPG, systolischem und diastolischem Blutdruck im Vergleich mit Placebo.

Tabell 5: Effektergebnat av en 24 veckor lång placebokontrollerad studie hos patienter som är otillräckligt kontrollerade med metformin och linagliptin 5 mg

Tillägg till metformin och linagliptin 5 mg			
	Placebo⁵	Empagliflozin⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Baslinje (medelvärde)	7,96	7,97	7,97
Förändring från baslinjen ¹	0,14	-0,65	-0,56
Skillnad mot placebo (95 % KI)		-0,79* (-1,02; -0,55)	-0,70* (-0,93; -0,46)
N	100	100	107
Patienter (%) som uppnår HbA1c <7 % med HbA1c vid baslinje ≥7 %²	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
Kropssvikt (kg)³			
Baslinje (medelvärde)	82,3	88,4	84,4
Förändring från baslinjen ¹	-0,3	-3,1	-2,5
Skillnad mot placebo (95 % KI)		-2,8* (-3,5; -2,1)	-2,2* (-2,9; -1,5)
N	106	109	110
SBP (mmHg)⁴			
Baslinje (medelvärde)	130,1	130,4	131,0
Förändring från baslinjen ¹	-1,7	-3,0	-4,3
Skillnad mot placebo (95 % KI)		-1,3 (-4,2; 1,7)	-2,6 (-5,5; 0,4)

¹ Medelvärde justerat för värdet vid baslinjen

² Inte utvärderat med avseende på statistisk signifikans; inte del av det sekventiella testförfarandet för sekundära effektmått

³ MMRM-modell av FAS (OC) inkluderade baslinje-HbA1c, baslinje-eGFR (MDRD), geografiskt område, besök, behandling och treatment-by-visit-interaktion. För vikten är baslinjevikten medtagen.

⁴ MMRM-modell inkluderade baslinje-SBP och baslinje-HbA1c som linjär(a) kovariat(er), och baslinje-eGFR, geografiskt område, behandling, besök, och treatment-by-visit-interaktion som fasta effekter.

⁵ Patienter som randomiserades till placebogruppen fick placebo plus linagliptin 5 mg med metformin som bakgrundsbehandling

⁶ Patienter som randomiserades till grupperna empagliflozin 10 mg eller 25 mg, fick empagliflozin 10 mg eller 25 mg och linagliptin 5 mg med metformin som bakgrundsbehandling

* p-värde <0,0001

I en förspecificerad subgrupp av patienter med baslinje-HbA1c större än eller lika med 8,5 % var minskningen från baslinjen av HbA1c -1,3 % med empagliflozin 10 mg eller 25 mg vid 24 veckor (p <0,0001) jämfört med placebo.

Empagliflozin 24 månaders data, som tillägg till metformin jämfört med glimepirid

I en studie som jämförde effekt och säkerhet för empagliflozin 25 mg jämfört med glimepirid (upp till 4 mg per dag) hos patienter med otillräcklig glykemisk kontroll med enbart metformin, resulterade behandling med empagliflozin dagligen i överlägsen reduktion av HbA1c (tabell 6), och en kliniskt betydelsefull minskning av FPG, jämfört med glimepirid. Empagliflozin dagligen resulterade i en statistiskt signifikant minskning av kroppsvikten, systoliskt och diastoliskt blodtryck samt en statistiskt signifikant lägre andel patienter med hypoglykemiska händelser jämfört med glimepirid (2,5 % för empagliflozin, 24,2 % för glimepirid, p <0,0001).

Tabell 6: Effekter resultat vecka 104 i en aktivt kontrollerad studie som jämförde empagliflozin med glimepirid som tillägg till metformin^a

	Empagliflozin 25 mg	Glimepirid^b
N	765	780
HbA1c (%)		
Baslinje (medelvärde)	7,92	7,92
Förändring från baslinjen ¹	-0,66	-0,55
Skillnad jämfört med glimepirid ¹ (97,5 % KI)	-0,11* (-0,20, -0,01)	
N	690	715
Patienter (%) som uppnådde HbA1c <7 % med HbA1c vid baslinje ≥ 7 %²	33,6	30,9
N	765	780
Kroppsvikt (kg)		
Baslinje (medelvärde)	82,52	83,03
Förändring från baslinjen ¹	-3,12	1,34
Skillnad jämfört med glimepirid ¹ (97,5 % KI)	-4,46** (-4,87, -4,05)	
N	765	780
Systoliskt blodtryck (mmHg)²		
Baslinje (medelvärde)	133,4	133,5
Förändring från baslinjen ¹	-3,1	2,5
Skillnad jämfört med glimepirid ¹ (97,5 % KI)	-5,6** (-7,0, -4,2)	

^a Fullständig analysuppsättning (FAS) med hjälp av Last Observation Carried Forward (LOCF) före glykemisk akutbehandling

^b Upp till 4 mg glimepirid

¹ Medelvärde justerat för värdet vid baslinjen

² LOCF, värden efter antihypertensiv tilläggsbehandling uteslutna

*p-värde <0,0001 för icke-underlägsenhet (non-inferiority) och p-värde = 0,0153 för överlägsenhet

**p-värde <0,0001

Tillägg till insulinbehandling

Empagliflozin som tillägg till multipelt dagligt insulin

Effekt och säkerhet för empagliflozin som tillägg till multipelt dagligt insulin, med eller utan samtidig metforminbehandling, utvärderades i en dubbelblind, placebokontrollerad studie som pågick under 52 veckor. Under de första 18 veckorna, och de sista 12 veckorna, hölls insulindosen stabil, men justerades för att uppnå preprandiella glukosnivåer <100 mg/dl [5,5 mmol/l], och postprandiella glukosnivåer <140 mg/dl [7,8 mmol/l] mellan vecka 19 och 40.

Vid vecka 18 uppvisade empagliflozin statistiskt signifikant förbättring av HbA1c jämfört med placebo (tabell 7).

Vid vecka 52 resulterade behandling med empagliflozin i en statistiskt signifikant sänkning av HbA1c och insulinsparande jämfört med placebo och en minskning av FPG och kroppsvikt.

Tabell 7: Effekter resultat vid 18 och 52 veckor i en placebokontrollerad studie av empagliflozin som tillägg till upprepade dagliga doser av insulin med eller utan metformin

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	188	186	189
HbA1c (%) vid vecka 18			
Baslinje (medelvärde)	8,33	8,39	8,29
Förändring från baslinjen ¹	-0,50	-0,94	-1,02
Skillnad jämfört med placebo ¹ (97,5 % KI)		-0,44* (-0,61, -0,27)	-0,52* (-0,69, -0,35)
N	115	119	118
HbA1c (%) vid vecka 52²			
Baslinje (medelvärde)	8,25	8,40	8,37
Förändring från baslinjen ¹	-0,81	-1,18	-1,27
Skillnad jämfört med placebo ¹ (97,5 % KI)		-0,38*** (-0,62, -0,13)	-0,46* (-0,70, -0,22)
N	113	118	118
Patienter (%) som uppnådde HbA1c <7 % med HbA1c vid baslinjen ≥ 7 % vecka 52	26,5	39,8	45,8
N	115	118	117
Insulindos (IE/dag) vecka 52²			
Baslinje (medelvärde)	89,94	88,57	90,38
Förändring från baslinjen ¹	10,16	1,33	-1,06
Skillnad jämfört med placebo ¹ (97,5 % KI)		-8,83# (-15,69, -1,97)	-11,22** (-18,09, -4,36)
N	115	119	118
Kroppsvikt (kg) vecka 52²			
Baslinje (medelvärde)	96,34	96,47	95,37
Förändring från baslinjen ¹	0,44	-1,95	-2,04
Skillnad jämfört med placebo ¹ (97,5 % KI)		-2,39* (-3,54, -1,24)	-2,48* (-3,63, -1,33)

¹ Medelvärde justerat för värdet vid baslinjen

² Vecka 19-40: 'treat-to-target'-regim för dosjustering av insulin för att uppnå fördefinierade glukosmålnivåer (pre-prandiella <100 mg/dl (5,5 mmol/l), postprandiella <140 mg/dl (7,8 mmol/l))

*p-värde <0,0001

**p-värde= 0,0003

***p-värde = 0,0005

p-värde = 0,0040

Empagliflozin som tillägg till basinsulin

Effekt och säkerhet för empagliflozin som tillägg till basinsulin, med eller utan metforminbehandling och/eller sulfonureid, utvärderades i en dubbelblind, placebokontrollerad studie som pågick under 78 veckor. Under de första 18 veckorna hölls insulindosen stabil, men justerades för att uppnå en FPG <110 mg/dl de följande 60 veckorna.

Vecka 18 uppvisade empagliflozin en statistiskt signifikant förbättring av HbA1c (tabell 8).

Vecka 78 uppvisade empagliflozin en statistiskt signifikant minskning av HbA1c och reduktion av insulinbehov jämfört med placebo. Dessutom resulterade empagliflozin i en minskning av FPG, kroppsvikt och blodtryck.

Tabell 8: Effekter vid 18 och 78 veckor i en placebokontrollerad studie av empagliflozin som tillägg till basinsulin, med eller utan metforminbehandling eller en sulfonureid^a

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
N	125	132	117
HbA1c (%) vid vecka 18			
Baslinje (medelvärde)	8,10	8,26	8,34
Förändring från baslinjen ¹	-0,01	-0,57	-0,71
Skillnad jämfört med placebo ¹ (97,5 % KI)		-0,56* (-0,78, -0,33)	-0,70* (-0,93, -0,47)
N	112	127	110
HbA1c (%) vid vecka 78			
Baslinje (medelvärde)	8,09	8,27	8,29
Förändring från baslinjen ¹	-0,02	-0,48	-0,64
Skillnad jämfört med placebo ¹ (97,5 % KI)		-0,46* (-0,73, -0,19)	-0,62* (-0,90, -0,34)
N	112	127	110
Basinsulindos (IE/dag) vid vecka 78			
Baslinje (medelvärde)	47,84	45,13	48,43
Förändring från baslinjen ¹	5,45	-1,21	-0,47
Skillnad jämfört med placebo ¹ (97,5 % KI)		-6,66** (-11,56, -1,77)	-5,92** (-11,00, -0,85)

^a Fullständig analysuppsättning (FAS) med hjälp av Last Observation Carried Forward (LOCF) före glykemisk akutbehandling

¹ medelvärde justerat för värdet vid baslinjen

*p-värde <0,0001

**p-värde <0,025

Patienter med nedsatt njurfunktion, 52 veckors placebokontrollerade data

Effekt och säkerhet för empagliflozin som tillägg till antidiabetesbehandling utvärderades hos patienter med nedsatt njurfunktion i en dubbelblind, placebokontrollerad studie under 52 veckor. Behandling med empagliflozin ledde till en statistiskt signifikant reduktion av HbA1c (tabell 9) och kliniskt betydelsefull förbättring i FPG jämfört med placebo vid vecka 24. Förbättringen i HbA1c, kroppsvikt och blodtryck bibehölls i 52 veckor.

Tabell 9: Resultat vecka 24 i en placebokontrollerad studie av empagliflozin hos typ 2-diabetespatienter^a med nedsatt njurfunktion

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg	Placebo	Empagliflozin 25 mg
	eGFR ≥ 60 till < 90 ml/min/1,73 m ²			eGFR ≥ 30 till < 60 ml/min/1,73 m ²	
N	95	98	97	187	187
HbA1c (%)					
Baslinje (medelvärde)	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Förändring från baslinjen ¹	0,06	-0,46	-0,63	0,05	-0,37
Skillnad jämfört med placebo ¹ (95 % KI)		-0,52* (-0,72, -0,32)	-0,68* (-0,88, -0,49)		-0,42 (-0,56, -0,28)
N	89	94	91	178	175
Patienter (%) som uppnådde HbA1c <7 % med HbA1c vid baslinje ≥ 7 %²	6,7	17,0	24,2	7,9	12,0
N	95	98	97	187	187
Kroppsvikt (kg)²					
Baslinje (medelvärde)	86,00	92,05	88,06	82,49	83,22
Förändring från baslinjen ¹	-0,33	-1,76	-2,33	-0,08	-0,98
Skillnad jämfört med placebo ¹ (95 % KI)		-1,43 (-2,09, -0,77)	-2,00 (-2,66, -1,34)		-0,91 (-1,41, -0,41)
N	95	98	97	187	187
Systoliskt blodtryck (mmHg)²					
Baslinje (medelvärde)	134,69	137,37	133,68	136,38	136,64
Förändring från baslinjen ¹	0,65	-2,92	-4,47	0,40	-3,88
Skillnad jämfört med placebo ¹ (95 % KI)		-3,57 (-6,86, -0,29)	-5,12 (-8,41, -1,82)		-4,28 (-6,88, -1,68)

^a Fullständig analysuppsättning (FAS) med hjälp av Last Observation Carried Forward (LOCF) före glykemisk akutbehandling

¹ Medelvärde justerat för värdet vid baslinjen

² Inte utvärderat med avseende på statistisk signifikans på grund av det sekventiella bekräftande testförfarandet

* p<0,0001

Kardiovaskulära händelser

Den dubbelblinda, placebokontrollerade EMPA-REG OUTCOME-studien jämförde poolade doser av empagliflozin 10 mg och 25 mg med placebo som komplement till standardbehandling hos patienter med typ 2-diabetes och etablerad kardiovaskulär sjukdom. Totalt 7 020 patienter behandlades (empagliflozin 10 mg: 2 345, empagliflozin 25 mg: 2 342, placebo: 2 333) och följdes i 3,1 år (median). Genomsnittsåldern var 63 år, genomsnittligt HbA1c var 8,1 %, och 71,5 % var män. Vid baslinjen behandlades 74 % av patienterna med metformin, 48 % med insulin och 43 % med en sulfonureid. Ungefär hälften av patienterna (52,2 %) hade eGFR på 60-90 ml/min/1,73 m², 17,8 % på 45-60 ml/min/1,73 m² och 7,7 % på 30-45 ml/min/1,73 m².

Vid vecka 12 observerades en justerad genomsnittlig (SE) förbättring av HbA1c jämfört med baslinjen på 0,11 % (0,02) i placebogruppen, 0,65 % (0,02) och 0,71 % (0,02) i grupperna som fick 10 mg och 25 mg empagliflozin. Efter de första 12 veckorna var den glykemiska kontrollen optimerad oberoende av studiebehandling. Därför dämpades effekten vid vecka 94 med en justerad genomsnittlig (SE) förbättring av HbA1c på 0,08 % (0,02) i placebogruppen, 0,50 % (0,02) och 0,55 % (0,02) i grupperna som fick 10 mg och 25 mg empagliflozin.

Empagliflozin var överlägset bättre på att reducera det primära sammansatta utfallsmåttet kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt eller icke-fatal stroke, jämfört med placebo. Behandlingseffekten drevs av en signifikant minskning av kardiovaskulär död utan någon signifikant förändring av icke-fatal hjärtinfarkt eller icke-fatal stroke. Minskningen av kardiovaskulär död var jämförbar för empagliflozin 10 mg och 25 mg (figur 1) och bekräftades av en förbättrad total överlevnad (tabell 10).

Effekten att förebygga kardiovaskulär mortalitet har inte entydligt kunnat fastställas hos patienter som använder DPP-4-hämmare eller hos svarta patienter, eftersom representationen av dessa grupper var begränsad i EMPA-REG OUTCOME-studien.

Tabell 10: Behandlingseffekt för det primära sammansatta utfallsmåttet, dess komponenter och mortalitet^a

	Placebo	Empagliflozin^b
N	2 333	4 687
Tid till första händelsen av kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt eller icke-fatal stroke) N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Riskkvot kontra placebo (95,02 % KI) [*]		0,86 (0,74; 0,99)
p-värde för överlägsenhet		0,0382
Kardiovaskulär död N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Riskkvot kontra placebo (95 % KI)		0,62 (0,49; 0,77)
p-värde		<0,0001
Icke-fatal hjärtinfarkt N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Riskkvot kontra placebo (95 % KI)		0,87 (0,70; 1,09)
p-värde		0,2189
Icke-fatal stroke N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Riskkvot kontra placebo (95 % KI)		1,24 (0,92; 1,67)
p-värde		0,1638
Total mortalitet N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Riskkvot kontra placebo (95 % KI)		0,68 (0,57; 0,82)
p-värde		<0,0001
Icke-kardiovaskulär mortalitet N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Riskkvot kontra placebo (95 % KI)		0,84 (0,60; 1,16)

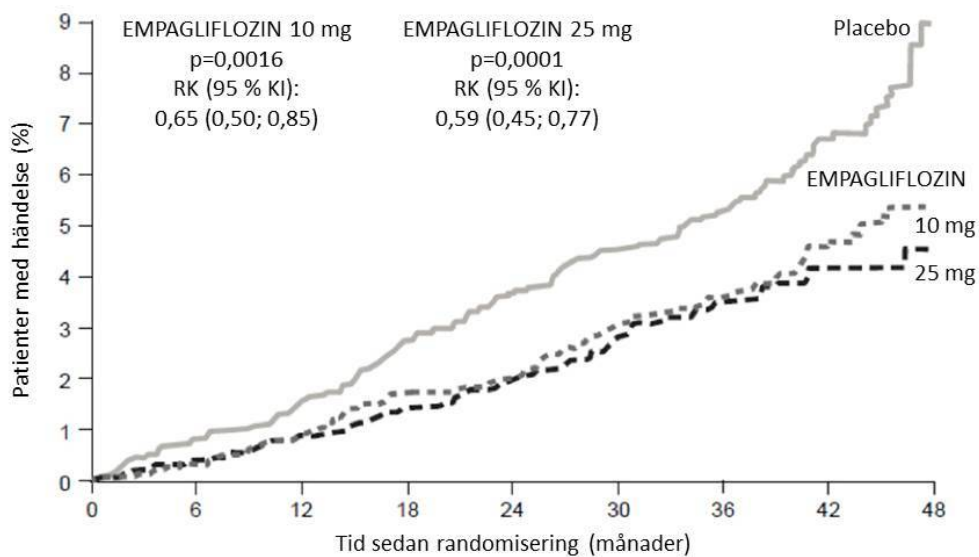
^a Behandlad grupp (TS – Treated set), dvs. patienter som fick minst en dos studieläkemedel

^b Poolade doser av empagliflozin 10 mg och 25 mg

* Eftersom data från studien inkluderades i en interimanalys tillämpades ett tvåsidigt konfidensintervall på 95,02 % vilket motsvarar ett p-värde på mindre än 0,0498 för signifikans.

Figur 1 Tid till händelse av kardiovaskulär död i EMPA-REG OUTCOME-studien

Individuella empagliflozindoser kontra placebo



Antal i riskzonen									
EMPAGLIFLOZIN 10 mg	2 345	2 327	2 305	2 274	2 055	1 542	1 303	847	201
EMPAGLIFLOZIN 25 mg	2 342	2 324	2 303	2 282	2 073	1 537	1 314	875	213
Placebo	2 333	2 303	2 280	2 243	2 012	1 503	1 281	825	177

Fastblodsocker

I fyra placebokontrollerade studier, resulterade behandling med empagliflozin som monoterapi eller tilläggsbehandling till metformin, pioglitazon, eller metformin plus en sulfonureid i genomsnittliga förändringar i FPG från baslinjen på -20,5 mg/dl [-1,14 mmol/l] för empagliflozin 10 mg och -23,2 mg/dl [-1,29 mmol/l] för empagliflozin 25 mg jämfört med placebo (7,4 mg/dl [0,41 mmol/l]). Denna effekt observerades efter 24 veckor och kvarstod i 76 veckor.

Postprandiellt glukos efter 2 timmar

Behandling med empagliflozin som tillägg till metformin eller metformin och en sulfonureid resulterade i en kliniskt relevant sänkning av 2-timmars postprandiellt glukos (måltidsbelastningsstest) efter 24 veckor (tillägg till metformin: placebo +5,9 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -46,0 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -44,6 mg/dl, tillägg till metformin och en sulfonureid: placebo -2,3 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -35,7 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -36,6 mg/dl).

Patienter med högt HbA1c vid baslinje > 10%

I en förspecificerad poolad analys av tre fas 3-studier, resulterade öppen behandling med empagliflozin 25 mg hos patienter med svår hyperglykemi (N = 184, genomsnittlig HbA1c vid baslinje 11,15 %) i en kliniskt relevant sänkning av HbA1c från baslinjen med 3,27 % i vecka 24; inga placebo- eller empagliflozin 10 mg-armor inkluderades i dessa studier.

Kroppsvikt

I en förspecificerad poolad analys av fyra placebokontrollerade studier, resulterade behandling med empagliflozin i kroppsviktsminskning (-0,24 kg för placebo, -2,04 kg för empagliflozin 10 mg och -2,26 kg för empagliflozin 25 mg) vid vecka 24 som upprätthölls upp till vecka 52 (-0,16 kg för placebo, -1,96 kg för empagliflozin 10 mg och -2,25 kg för empagliflozin 25 mg).

Blodtryck

Effekt och säkerhet av empagliflozin utvärderades i en dubbelblind, placebokontrollerad studie under 12 veckor hos patienter med diabetes mellitus typ 2 och högt blodtryck som fick olika antidiabetika och upp till 2 antihypertensiva behandlingar. Behandling med empagliflozin en gång dagligen resulterade i en statistiskt signifikant förbättring av HbA1c, och 24 timmars genomsnittligt systoliskt och diastoliskt blodtryck uppmätt genom ambulatorisk blodtrycksmätning (tabell 11). Behandling med empagliflozin gav sänkt sittande systoliskt och diastoliskt blodtryck.

Tabell 11: Effekter resultat vecka 12 i en placebokontrollerad studie av empagliflozin hos patienter med diabetes mellitus typ 2 och okontrollerat blodtryck^a

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) vid vecka 12¹			
Baslinje (medelvärde)	7,90	7,87	7,92
Förändring från baslinjen ²	0,03	-0,59	-0,62
Skillnad jämfört med placebo ² (95 % KI)		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
24 timmars systoliskt blodtryck vid vecka 12³			
Baslinje (medelvärde)	131,72	131,34	131,18
Förändring från baslinjen ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Skillnad jämfört med placebo ⁴ (95 % KI)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
24 timmars diastoliskt blodtryck vid vecka 12³			
Baslinje (medelvärde)	75,16	75,13	74,64
Förändring från baslinjen ⁵	0,32	-1,04	-1,40
Skillnad jämfört med placebo ⁵ (95 % KI)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

^a Fullständig analysuppsättning (FAS)¹ LOCF, värden efter tilläggsbehandling med antidiabetika uteslutna

² Genomsnitt justerat för HbA1c vid baslinjen, eGFR vid baslinjen, geografisk region och antal blodtryckssänkande medel

³ LOCF, värden efter tilläggsbehandling med antidiabetika eller ändrad behandling med antihypertensiva uteslutna

⁴ Genomsnitt justerat för systoliskt blodtryck vid baslinjen, HbA1c vid baslinjen, eGFR vid baslinjen, geografiskt område och antal blodtryckssänkande medel

⁵ Genomsnitt justerat för diastoliskt blodtryck vid baslinjen, HbA1c vid baslinjen, eGFR vid baslinjen, geografisk region och antal blodtryckssänkande medel

*p-värde <0,0001

** p-värde <0,001

I en förspecificerad poolad analys av fyra placebokontrollerade studier, resulterade behandling med empagliflozin i en sänkning av det systoliska blodtrycket (empagliflozin 10 mg: -3,9 mmHg; empagliflozin 25 mg: -4,3 mmHg) jämfört med placebo (-0,5 mmHg) och diastoliskt blodtryck (empagliflozin 10 mg: -1,8 mmHg; empagliflozin 25 mg: -2,0 mmHg) jämfört med placebo (-0,5 mmHg) vid vecka 24, som kvarstod fram till vecka 52.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Jardiance för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för diabetes mellitus typ 2 (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Farmakokinetiken för empagliflozin har undersökts noga hos friska försökspersoner och patienter med diabetes mellitus typ 2. Efter oral administrering absorberades empagliflozin snabbt med maximala plasmakoncentrationer vid ett t_{max} på median 1,5 timmar efter dosering. Därefter sjönk plasmakoncentrationerna bifasiskt, med en snabb distributionsfas och en relativt långsam terminal fas. Genomsnittlig plasma AUC och C_{max} vid steady state var 1 870 nmol.h respektive 259 nmol/l med empagliflozin 10 mg och 4 740 nmol.h och 687 nmol/l med empagliflozin 25 mg en gång dagligen. Den systemiska exponeringen för empagliflozin ökade proportionellt mot dosen. De farmakokinetiska parametrarna för empagliflozin efter en engångsdos och vid steady state var liknade, vilket tyder på linjär farmakokinetik med avseende på tiden. Det fanns inga kliniskt relevanta skillnader i empagliflozinets farmakokinetik mellan friska frivilliga och patienter med typ 2-diabetes.

Administrering av empagliflozin 25 mg efter intag av en fettrik måltid med högt kaloriinnehåll resulterade i något lägre exponering; AUC minskade med cirka 16 % och C_{max} med cirka 37 % jämfört med fastande tillstånd. Den observerade effekten av föda på empagliflozinets farmakokinetik bedömdes inte vara kliniskt relevant och empagliflozin kan tas antingen med eller utan mat.

Distribution

Den synbara distributionsvolymen vid steady state uppskattades till 73,8 l baserat på populationsfarmakokinetisk analys. Efter administrering av en oral [14 C]-empagliflozinlösning till friska frivilliga, var fördelningen till röda blodkroppar cirka 37 % och plasmaproteinbindningen var 86 %.

Metabolism

Inga huvudmetaboliter av empagliflozin detekterades i humanplasma och de mest förekommande metaboliterna var tre glukuronidkonjugat (2-, 3- och 6-O-glukuronid). Den systemiska exponeringen för varje metabolit var mindre än 10 % av totalt läkemedelsrelaterat material. *In vitro*-studier tyder på att den huvudsakliga metaboliseringsvägen för empagliflozin hos människa är genom glukuronidering av uridin 5'-difosfoglukuronosyltransferaser UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 och UGT1A9.

Eliminering

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys, uppskattades den skenbara terminala halveringstiden av empagliflozin till 12,4 timmar och skenbar oral clearance var 10,6 l/timme. Interindividuell variabilitet och residualvariabiliteten för oral clearance för empagliflozin var 39,1 % respektive 35,8 %. Med dosering en gång dagligen, nåddes steady state-plasmakoncentrationer av empagliflozin vid den femte dosen. I överensstämmelse med halveringstiden, observerades upp till 22 % ackumulering, med avseende på AUC, vid steady state. Efter administrering av en oral [14 C]-empagliflozinlösning till friska frivilliga, eliminerades cirka 96 % av läkemedelsrelaterad radioaktivitet via feces (41 %) eller urin (54 %). Majoriteten av den läkemedelsrelaterade radioaktiviteten i feces var oförändrad moderssubstans och ungefär hälften av den läkemedelsrelaterade radioaktivitet som utsöndras i urin var oförändrad moderssubstans.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med lätt, måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (eGFR <30-<90 ml/min/1,73 m²) och patienter med njursvikt/terminal njursjukdom, ökade AUC för empagliflozin med cirka 18 %, 20 %, 66 % respektive 48 % jämfört med personer med normal njurfunktion. Maximala plasmanivåer av empagliflozin var liknande hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion och njursvikt/terminal njursvikt jämfört med patienter med normal njurfunktion. Maximala plasmanivåer av empagliflozin var ungefär 20 % högre hos patienter med lätt och svårt nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion. En populationsfarmakokinetisk analys visade att skenbar oral clearance för empagliflozin minskade med en minskning av eGFR, vilket leder till en ökad läkemedelsexponering.

Nedsatt leverfunktion

Hos försökspersoner med lätt, måttligt och gravt nedsatt leverfunktion ökade, enligt Child-Pugh klassificering, AUC för empagliflozin med ungefär 23 %, 47 % och 75 % och C_{max} med cirka 4 %, 23 % och 48 %, respektive, jämfört med personer med normal leverfunktion.

Kroppsmasseindex (BMI)

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys hade BMI ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för empagliflozin. I denna analys uppskattades AUC vara 5,82 %, 10,4 % och 17,3 % lägre hos patienter med BMI på 30, 35 och 45 kg/m², jämfört med personer med ett BMI på 25 kg/m².

Kön

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys hade kön ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för empagliflozin.

Etnicitet

I den populationsfarmakokinetiska analysen uppskattades AUC vara 13,5 % högre hos asiater med ett BMI på 25 kg/m² jämfört med icke-asiater med ett BMI på 25 kg/m².

Äldre

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys hade ålder ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för empagliflozin.

Pediatrisk population

Studier som karakteriserar farmakokinetiken för empagliflozin hos pediatrika patienter har inte utförts.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet, fertilitet och tidig embryonal utveckling visar inte några särskilda risker för människa.

I långsiktiga toxicitetsstudier på gnagare och hund observerades tecken på toxicitet vid exponeringar större än eller lika med 10 gånger den kliniska dosen empagliflozin. Det mesta av toxiciteten överensstämde med sekundär farmakologi relaterad till uringlukosförlust och elektrolytobalans, inkluderande minskad kroppsvikt och minskad mängd kroppsfett, ökad matkonsumtion, diarré, uttorkning, sänkt serumglukos och ökning av andra serumparametrar reflekterande ökad proteinmetabolism och glukoneogenes, urinförändringar såsom polyuri och glukosuri och mikroskopiska förändringar såsom mineralisering i njurarna och vissa mjuk- och kärlvävnader. Mikroskopiska bevis på effekterna av överdriven farmakologi i njure som observerats hos vissa arter inbegreper tubulär dilatation, och tubulär och bäckenmineralisering ungefär 4 gånger den kliniska AUC-exponeringen av empagliflozin associerad med dosen 25 mg.

Empagliflozin är inte genotoxiskt.

I en två år lång studie avseende karcinogenicitet ökade empagliflozin inte förekomsten av tumörer hos honråttor upp till den högsta dosen på 700 mg/kg/dag, vilket motsvarar cirka 72 gånger maximal klinisk AUC-exponering för empagliflozin. I hanråttor observerades behandlingsrelaterade godartade kärlproliferativa lesioner (hemangiom) av den mesenteriska lymfkörteln vid den högsta dosen, men inte vid 300 mg/kg/dag, vilket motsvarar cirka 26 gånger maximal klinisk exponering för empagliflozin. Interstitiella celltumörer i testiklarna observerades med högre incidens hos råttor vid 300 mg/kg/dag och högre, men inte vid 100 mg/kg/dag vilket motsvarar cirka 18 gånger den maximala kliniska exponeringen av empagliflozin. Båda tumörtyperna är vanliga hos råttor och det är osannolikt att de skulle vara relevanta för människa.

Empagliflozin ökade inte incidensen av tumörer i hanmöss vid doser på upp till 1 000 mg/kg/dag, vilket motsvarar cirka 62 gånger maximal klinisk exponering för empagliflozin. Empagliflozin inducerade njurtumörer hos hanmöss vid 1 000 mg/kg/dag, men inte vid 300 mg/kg/dag, vilket motsvarar cirka 11 gånger maximal klinisk exponering för empagliflozin. Verkningsmekanismen hos dessa tumörer är beroende av den naturliga predispositionen för njurpatologi hos hanmusen och en metabolisk väg som inte reflekterar den hos människa. Hanmössens njurtumörer betraktas inte vara relevanta för människa.

Vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering hos människa efter terapeutiska doser, hade empagliflozin inga negativa effekter på fertilitet eller tidig embryonal utveckling. Empagliflozin administrerat under organogenesen var inte teratogent. Endast vid maternellt toxiska doser orsakade empagliflozin också böjda ben i extremiteter hos råttor och ökad embryofetal förlust hos kanin.

Vid pre- och postnatale toxicitetsstudier på råttor observerades minskad viktökning hos avkomma vid maternella exponeringar på ungefär 4 gånger den maximala kliniska exponeringen för empagliflozin. Ingen sådan effekt sågs vid systemisk exponering motsvarande den maximala kliniska exponeringen för empagliflozin. Relevansen av detta fynd för människa är oklar.

I en studie av juvenil toxicitet hos råttor, då empagliflozin administrerades från dag 21 postnatale till dag 90 postnatale, sågs icke-kritisk, minimal till lindrig dilatation av njurtubuli och njurbäcken hos juvenila råttor endast vid 100 mg/kg/dygn, vilket ungefär motsvarar 11 gånger den maximala kliniska dosen på 25 mg. Dessa fynd förelåg ej efter en läkemedelsfri återhämningsperiod på 13 veckor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa

Hydroxipropylcellulosa

Kroskarmellosnatrium

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Talk

Makrogol (400)

Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Perforerade endosblister i PVC/aluminium.

Förpackningsstorlekar med 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 och 100 x 1 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Jardiance 10 mg filmdragerade tabletter

EU/1/14/930/010
EU/1/14/930/011
EU/1/14/930/012
EU/1/14/930/013
EU/1/14/930/014
EU/1/14/930/015
EU/1/14/930/016
EU/1/14/930/017
EU/1/14/930/018

Jardiance 25 mg filmdragerade tabletter

EU/1/14/930/001
EU/1/14/930/002
EU/1/14/930/003
EU/1/14/930/004
EU/1/14/930/005
EU/1/14/930/006
EU/1/14/930/007
EU/1/14/930/008
EU/1/14/930/009

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22 maj 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19400
Grekland

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsattsens anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Jardiance 10 mg filmdragerade tabletter
Empagliflozin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 10 mg empagliflozin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos, se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

7 x 1 filmdragerade tabletter
10 x 1 filmdragerade tabletter
14 x 1 filmdragerade tabletter
28 x 1 filmdragerade tabletter
30 x 1 filmdragerade tabletter
60 x 1 filmdragerade tabletter
70 x 1 filmdragerade tabletter
90 x 1 filmdragerade tabletter
100 x 1 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/930/010 7 tabletter
EU/1/14/930/011 10 tabletter
EU/1/14/930/012 14 tabletter
EU/1/14/930/013 28 tabletter
EU/1/14/930/014 30 tabletter
EU/1/14/930/015 60 tabletter
EU/1/14/930/016 70 tabletter
EU/1/14/930/017 90 tabletter
EU/1/14/930/018 100 tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Jardiance 10 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blister (perforerade)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Jardiance 10 mg tabletter
Empagliflozin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Boehringer Ingelheim

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Jardiance 25 mg filmdragerade tabletter
Empagliflozin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 25 mg empagliflozin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos, se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

7 x 1 filmdragerade tabletter
10 x 1 filmdragerade tabletter
14 x 1 filmdragerade tabletter
28 x 1 filmdragerade tabletter
30 x 1 filmdragerade tabletter
60 x 1 filmdragerade tabletter
70 x 1 filmdragerade tabletter
90 x 1 filmdragerade tabletter
100 x 1 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/930/001 7 tabletter
EU/1/14/930/002 10 tabletter
EU/1/14/930/003 14 tabletter
EU/1/14/930/004 28 tabletter
EU/1/14/930/005 30 tabletter
EU/1/14/930/006 60 tabletter
EU/1/14/930/007 70 tabletter
EU/1/14/930/008 90 tabletter
EU/1/14/930/009 100 tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Jardiance 25 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blister (perforerade)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Jardiance 25 mg tabletter
Empagliflozin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Boehringer Ingelheim

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Jardiance 10 mg filmdragerade tabletter

Jardiance 25 mg filmdragerade tabletter

empagliflozin

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Jardiance är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Jardiance
3. Hur du tar Jardiance
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Jardiance ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Jardiance är och vad det används för

Jardiance innehåller den aktiva substansen empagliflozin som verkar genom att blockera ett protein i njurarna som kallas natrium-glukos-kotransportör 2 (SGLT2). SGLT2 hindrar glukos från att utsöndras i urinen genom att absorbera glukos till blodet när det filtreras i njurarna. Genom att blockera detta protein gör läkemedlet att glukos (blodsocker), natrium (salt) och vatten avlägsnas via urinen. Blodglukosnivåerna, som är för höga p.g.a. din typ 2-diabetes, blir därmed lägre.

- Jardiance används för att behandla typ 2-diabetes hos vuxna patienter (18 år eller äldre) som inte kan kontrolleras med enbart kost och motion.
- Jardiance kan användas utan andra läkemedel av patienter som inte kan ta metformin (ett annat diabetesläkemedel).
- Jardiance kan också tas med andra läkemedel för behandling av diabetes. Det kan vara läkemedel som tas via munnen eller som ges som injektion, såsom insulin.

Det är viktigt att du fortsätter med de kost- och motionsprogram som rekommenderats av din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Vad är typ 2-diabetes?

Typ 2-diabetes är en sjukdom som orsakas av både gener och livsstil. Om du har typ 2-diabetes, producerar din bukspottkörtel inte tillräckligt med insulin för att kunna kontrollera glukosnivån i blodet, och kroppen förmår inte använda sitt eget insulin effektivt. Detta ger höga nivåer glukos i blodet som kan leda till medicinska problem som hjärtsjukdom, njursjukdom, blindhet och dålig cirkulation i armar och ben.

2. Vad du behöver veta innan du tar Jardiance

Använd inte Jardiance:

- om du är allergisk mot empagliflozin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar detta läkemedel och under behandling:

- om vad du kan göra för att undvika uttorkning.
- om du har "typ 1-diabetes". Den typen börjar vanligtvis i ungdomen och kroppen producerar inget insulin alls.
- om du upplever snabb viktnedgång, illamående eller kräkningar, magsmärta, kraftig törst, snabb och djup andning, förvirring, ovanlig sömnlöshet eller trötthet, en söttaktig andedräkt, en söttaktig smak eller metallsmak i munnen eller en annorlunda lukt på svett eller urin, ska du kontakta läkare eller närmaste sjukhus omedelbart. Dessa symtom kan vara tecken på "diabetesketoacidosis"- ett problem du kan få vid diabetes, på grund av förhöjda halter av "ketonroppar" i urin eller blod, som kan påvisas i tester. Risken för att utveckla diabetesketoacidosis kan öka vid längre tids fasta, hög alkoholkonsumtion, vätskebrist, plötslig sänkning av insulin dosen eller ett större behov av insulin på grund av en större operation eller en allvarlig sjukdom.
- om du har allvarliga njurproblem – din läkare kan be dig att ta ett annat läkemedel.
- om du är 75 år eller äldre, eftersom en ökad urinförlust orsakad av läkemedlet kan påverka vätskebalansen i kroppen och öka risken för uttorkning. Möjliga tecken finns listade i avsnitt 4, "Eventuella biverkningar" under "uttorkning".
- om du är 85 år eller äldre eftersom du inte bör börja ta Jardiance.
- om du kräks, har diarré eller feber eller om du inte kan äta eller dricka. Dessa tillstånd kan leda till uttorkning. Din läkare kan be dig att sluta ta Jardiance tills du återhämtat dig, för att förhindra att du förlorar stora mängder kroppsvätska.
- om du har en allvarlig infektion i njurarna eller urinvägarna tillsammans med feber. Din läkare kan be dig att sluta ta Jardiance tills du har återhämtat dig.

Fotvård

För alla patienter med diabetes är det viktigt att regelbundet kontrollera fötterna och följa alla andra råd om fotvård som sjukvårdspersonalen ger.

Uringlukos

Urinprov kommer att ge positivt svar för socker medan du tar detta läkemedel, på grund av hur detta läkemedel verkar.

Barn och ungdomar

Jardiance rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år, eftersom det inte har studerats hos dessa patienter.

Andra läkemedel och Jardiance

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Det är viktigt att du talar om för din läkare:

- om du tar vätskedrivande medel (diuretika). Din läkare kan be dig att sluta ta Jardiance. Möjliga tecken på att man förlorar för mycket vätska listas i avsnitt 4, "Eventuella biverkningar".
- om du tar andra läkemedel som sänker mängden socker i blodet, till exempel insulin eller en "sulfonureid"-medicin. Din läkare kan vilja sänka dosen av dessa andra läkemedel, för att förhindra att dina blodsockernivåer blir för låga (hypoglykemi).

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Använd inte Jardiance om du är gravid. Det är okänt om Jardiance är skadligt för det ofödda barnet. Använd inte Jardiance om du ammar. Det är inte känt om Jardiance passerar över till modersmjölk.

Körförmåga och användning av maskiner

Jardiance har en liten effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Att ta detta läkemedel i kombination med läkemedel som kallas sulfonureider eller tillsammans med insulin kan orsaka alltför stort blodsockerfall (hypoglykemi), det kan ge symtom som skakningar, svettningar och synförändringar, och kan påverka din förmåga att framföra fordon och använda maskiner. Framför inga fordon och använd inga verktyg eller maskiner om du känner dig yr när du tar Jardiance.

Jardiance innehåller laktos

Jardiance innehåller laktos (mjölksocker). Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar Jardiance

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket man ska ta

- Startdosen Jardiance är en 10 mg tablett en gång dagligen. Din läkare avgör om din dos bör ökas till 25 mg en gång dagligen.
- Din läkare kan begränsa dosen till 10 mg en gång dagligen om du har någon njursjukdom.
- Din läkare kommer att ordinera den styrka som är lämplig för dig. Ändra inte dosen, såvida inte din läkare sagt till dig att göra det.

Intag av detta läkemedel

- Svälj tabletten hel tillsammans med vatten
- Du kan ta tabletten med eller utan mat
- Du kan ta tabletten när som helst på dygnet. Försök dock att ta den vid samma tidpunkt varje dag. Detta kommer att hjälpa dig att komma ihåg att ta den.

Din läkare kan ordinera Jardiance tillsammans med ett annat diabetesläkemedel. Kom ihåg att ta alla mediciner enligt din läkares anvisningar för att uppnå bästa möjliga resultat för din hälsa.

Kost och motion kan hjälpa din kropp att bättre utnyttja blodsockret. Det är viktigt att fortsätta med de kost- och motionsprogram som läkaren rekommenderat under den tid du tar Jardiance.

Om du har tagit för stor mängd av Jardiance

Om du tagit för stor mängd Jardiance, tala omedelbart med en läkare eller uppsök omgående ett sjukhus. Ta med dig läkemedelsförpackningen.

Om du har glömt att ta Jardiance

Vad som bör göras ifall du glömmer att ta en tablett beror på hur lång tid det är till nästa dos.

- Om det är 12 timmar eller mer till nästa dos, ta Jardiance så snart du kommer ihåg detta. Ta sedan din nästa dos vid den vanliga tidpunkten.
- Om det är mindre än 12 timmar till nästa dos, hoppa över den missade dosen. Ta sedan din nästa dos vid den vanliga tidpunkten.
- Ta inte dubbel dos Jardiance för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Jardiance

Sluta inte ta Jardiance utan att ha diskuterat detta med din läkare. Dina blodsockernivåer kan stiga när du slutar använda Jardiance.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Kontakta omedelbart läkare eller närmaste sjukhus, om du får någon av följande biverkningar:

Diabetesketoacidosis, sällsynt förekommande (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

Dessa är tecknen på diabetesketoacidosis (se även avsnitt 2, "Varningar och försiktighet"):

- ökade halter av "ketonkroppar" i urinen eller blodet
- snabb viktminskning
- illamående eller kräkningar
- magsmärta
- kraftig törst
- snabb och djup andning
- förvirring
- ovanlig sömnhet eller trötthet
- en söttaktig lukt på andedräkten, en söttaktig smak eller metallsmak i munnen eller en annorlunda lukt på svett eller urin.

Detta kan inträffa oavsett blodsockernivåer. Din läkare kan besluta att tillfälligt eller varaktigt avbryta din behandling med Jardiance.

Kontakta din läkare så snart som möjligt om du märker någon av följande biverkningar:

Lågt blodsocker (hypoglykemi), mycket vanligt (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

Om du tar Jardiance tillsammans med ett annat läkemedel som kan ge lågt blodsocker, som till exempel en sulfonureid eller insulin, är risken att få lågt blodsocker högre. Tecken på lågt blodsocker kan vara:

- skakningar, svettningar, stark känsla av oro eller förvirring, snabb hjärtrytm
- överdriven hunger, huvudvärk

Din läkare kommer att tala om för dig hur man behandlar låga blodsockernivåer och vad du ska göra om du får något av tecknen ovan. Om du har symtom på lågt blodsocker; ät druvsockertabletter, ett sockerrikt mellanmål, eller drick fruktsaft. Mät om möjligt ditt blodsocker och vila.

Urinvägsinfektioner, vanligt (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

Tecken på urinvägsinfektion är:

- en brännande känsla vid urinering
- grumlig urin
- smärta i bäckenet, eller mitt på ryggen (när njurarna är infekterade)

Urinträngning eller behov av urinering oftare kan bero på sättet Jardiance verkar, men kan också vara tecken på urinvägsinfektion. Om du noterar en ökning av dessa symtom, ska du kontakta din läkare.

Uttorkning, mindre vanligt (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

Tecken på uttorkning är inte specifika, men kan omfatta:

- ovanlig törst
- yrsel eller svindel när du står upp
- svimningsanfall eller medvetslöshet

Andra biverkningar när du tar Jardiance:

Vanliga

- svampinfektion runt könsorganen
- större urinmängd än vanligt eller att behöva urinera oftare
- klåda
- törst
- blodprov kan visa förändringar i blodfettvärden (kolesterol)

Mindre vanliga

- ansträngning eller smärta vid tömning av urinblåsan
- blodprov kan visa förändringar kopplade till njurfunktion (kreatinin eller urea)
- blodprov kan visa ökning av antalet röda blodkroppar i blodet (hematokrit)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystem listat i [bilaga V*](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedlets säkerhet.

5. Hur Jardiance ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterkartan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Använd inte detta läkemedel om förpackningen är skadad eller visar tecken på att ha öppnats tidigare.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är empagliflozin.
 - Varje tablett innehåller 10 mg eller 25 mg empagliflozin.
- Övriga innehållsämnen är:
 - tablettkärna: laktosmonohydrat (se slutet av avsnitt 2 under ”Jardiance innehåller laktos”), mikrokristallin cellulosa, hydroxipropylcellulosa, kroskarmellosnatrium, kolloidal vattenfri kiseldioxid, magnesiumstearat
 - filmdragering: hypromellos, titandioxid (E171), talk, makrogol (400), gul järnoxid (E172)

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Jardiance 10 mg filmdragerade tabletter är runda, ljusgula, bikonvexa med fasad kant. De har ”S10” på ena sidan och Boehringer Ingelheims logo på den andra sidan. Tabletterna har en diameter på 9,1 mm. Jardiance 25 mg filmdragerade tabletter är ovala, ljusgula och bikonvexa. De har ”S25” på ena sidan och Boehringer Ingelheims logo på den andra sidan. Tabletten är 11,1 mm lång och har en bredd på 5,6 mm.

Jardiance tabletter finns i PVC/aluminium perforerade endosblister. Förpackningsstorlekar med 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 och 100 x 1 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras i ditt land.

Innehavare av godkännande för försäljning

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

Tillverkare

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

Boehringer Ingelheim Ελλάς Α.Ε.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19400
Grekland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 37 473 922

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 89 00

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

Frankrike

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala București
Tel: +40 21 302 28 00

Irland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: +353 1 661 4377

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: +39 055 42571

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tfn: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Eli Lilly and Company Limited
Tel: +44 1256 315 000

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Bilaga IV
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Natrium-glukos kotransportör 2-hämmare (SGLT2) används tillsammans med kost och motion för patienter med typ 2-diabetes, antingen ensamt eller i kombination med andra diabetesläkemedel.

I mars 2016 informerades EMA av innehavaren av godkännande för försäljning av kanagliflozin om en cirka fördubblad incidens av nedre extremitetsamputationer hos kanagliflozin-behandlade patienter jämfört med placebo i den pågående kardiovaskulära biverkningsstudien CANVAS, som sponsras av innehavaren av godkännande för försäljning. En analys av den pågående njurstudien CANVAS-R med en liknande population som CANVAS visade dessutom på en numerisk obalans för amputationshändelser.

Mot bakgrund av informationen till EMA rekommenderade den oberoende dataövervakningskommittén ("Independent Data Monitoring Committee" – IDMC) för studierna CANVAS och CANVAS-R, som har tillgång till alla avkodade kardiovaskulära data avseende resultat och säkerhet, att studien bör fortsätta, att åtgärder bör vidtas för att minimera denna potentiella risk och att deltagarna bör informeras om risken på lämpligt sätt.

Den 15 april 2016 inledde Europeiska kommissionen ett förfarande i enlighet med artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) ombads att bedöma effekten på nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller kanagliflozin, att bedöma huruvida detta är en fråga om läkemedelsklass och att till den 31 mars 2017 utfärda en rekommendation om huruvida de relevanta godkännandena för försäljning bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas, samt huruvida det krävs preliminära åtgärder för att garantera säker och effektiv användning av dessa läkemedel.

Den 2 maj 2016 spreds ett direktadresserat informationsbrev (DHPC-brev) till sjukvårdspersonal för att informera dem om att en fördubblad incidens av nedre extremitetsamputation (främst av tå) hade setts i en klinisk prövning med kanagliflozin. Dessutom betonades det att patienter behöver få råd om vikten av rutinmässig förebyggande fotvård. I informationsbrevet ombads även sjukvårdspersonalen att överväga behandlingsavbrott för patienter där utveckling av händelser som föregår amputation ses.

Dessutom fann PRAC att en klasseffekt inte kunde uteslutas med tanke på att alla SGLT2-hämmare delar samma verkningsmekanism, eftersom den potentiella mekanism som leder till en förhöjd amputationsrisk inte är känd, och eftersom en bakomliggande orsak som är specifik för endast kanagliflozin-innehållande läkemedel inte kan identifieras för tillfället. Följaktligen begärde Europeiska kommissionen den 6 juli 2016 att det aktuella förfarandet skulle utökas till att innefatta samtliga godkända läkemedel inom klassen SGLT2-hämmare.

Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

Efter att ha beaktat alla tillgängliga uppgifter fann PRAC att den ökande mängden data om amputation i CANVAS- och CANVAS-R-prövningen bekräftar en förhöjd amputationsrisk för kanagliflozin, och att det är osannolikt att skillnaden i amputationsrisk som sågs med kanagliflozin jämfört med placebo är ett slumpmässigt fynd. PRAC fann även att data om amputationshändelser från kliniska prövningar och övervakning efter godkännande för försäljning av dapagliflozin och empagliflozin-innehållande läkemedel antingen inte är tillgängliga i samma grad som för kanagliflozin-innehållande läkemedel eller att det fanns vissa begränsningar i datainsamlingen.

PRAC ansåg även att det för närvarande inte är möjligt att fastställa en bakomliggande orsak till de iakttagna obalanserna i amputationsrisken som skulle hänföra sig specifikt till kanagliflozin-innehållande läkemedel och inte till de andra läkemedlen i klassen. Alla medel i klassen delar samma verkningsmekanism och det finns ingen bekräftad bakomliggande mekanism som är specifik för

kanagliflozin. Verkningsmekanismen som skulle göra det möjligt att förstå vilka patienter som är i riskzonen är därför fortfarande oklar.

PRAC noterade att en förhöjd amputationsrisk hittills bara har framgått med kanagliflozin, men att en storskalig studie om kardiovaskulära resultat (DECLARE) fortfarande pågår för dapagliflozin och att amputationshändelser inte fångades upp systematiskt inom den slutförda stora studien om kardiovaskulära resultat som utfördes med empagliflozin (EMPA-REG). Det är för tillfället därför inte möjligt att fastställa huruvida den förhöjda amputationsrisken är en klasseffekt eller inte.

Efter att ha övervägt samtliga inlämnade data fann PRAC av denna anledning att nytta-riskförhållandet för läkemedlen i ovanstående förteckning är fortsatt positivt, men ansåg samtidigt att ändringar var nödvändiga i produktinformationen till alla godkända SGLT2-hämmare med tillägg av information om risken för nedre extremitetsamputationer, liksom att kompletterande biverkningsbevakning bör återges i riskhanteringsplanen. Studierna CANVAS och CANVAS-R och studierna CREDENCE och DECLARE beräknas vara avslutade under 2017 respektive 2020. En slutgiltig analys av dessa studier efter avkodning ska ge ytterligare information om nytta-riskförhållandet för SGLT2-hämmare, särskilt om risken för nedre extremitetsamputationer.

Skäl till PRAC:s rekommendation

Skälen är följande:

- PRAC har beaktat förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 för läkemedlen enligt förteckningen i bilaga A.
- PRAC har granskat samtliga data som har lämnats in av innehavarna av godkännande för försäljning vad gäller nedre extremitetsamputation hos patienter som behandlas med natriumglukos kotransportör 2-hämmare (SGLT2) för typ 2-diabetes mellitus.
- PRAC fann att de tillgängliga uppgifterna om amputation i CANVAS- och CANVAS-R-prövningarna bekräftar att behandling med kanagliflozin kan bidra till en förhöjd risk för nedre extremitetsamputation, främst av tån.
- PRAC ansåg även att en verkningsmekanism som gör det möjligt att förstå vilka patienter som är i riskzonen fortfarande är oklar.
- PRAC ansåg att det för närvarande inte är möjligt att fastställa en bakomliggande orsak till de iakttagna obalanserna i amputationsrisken som skulle hänföra sig specifikt till kanagliflozin-innehållande läkemedel och inte till de andra läkemedlen i klassen.
- PRAC noterade att data om amputationshändelser från kliniska prövningar och övervakning efter godkännande för försäljning av dapagliflozin och empagliflozin-innehållande läkemedel antingen inte är tillgängliga i samma grad som för kanagliflozin-innehållande läkemedel eller att det fanns vissa begränsningar i datainsamlingen av dessa biverkningar.
- PRAC fann därför att risken kan utgöra en möjlig klasseffekt.
- Eftersom ingen specifik riskfaktor kunde identifieras utöver allmänna amputationsriskfaktorer som potentiellt bidrar till biverkningarna, rekommenderade PRAC att patienterna bör få råd om rutinmässig förebyggande fotvård och att de som allmänt råd bör bevara adekvat hydrering för att förebygga amputation.
- PRAC ansåg därför att risken för nedre extremitetsamputation bör ingå i produktinformationen till alla läkemedel i bilaga A, med en varning för vårdpersonal och patienter som betonar vikten av rutinmässig förebyggande fotvård. Varningen för kanagliflozin innefattar även information om att avbruten behandling kan övervägas för

patienter där utveckling av händelser som föregår amputation ses. För kanagliflozin har nedre extremitetsamputationer (främst av tå) också tagits med som en biverkning i produktinformationen.

- PRAC fann även att ytterligare information bör samlas in om amputationshändelser med hjälp av lämpliga formulär med fallstudier (CRF) för kliniska prövningar, uppföljningsformulär för fall efter godkännande för försäljning, användning av listor med MedDRA:s vanligen föredragna termer (PT) för händelser som föregår amputation, samt lämpliga metaanalyser av stora studier inbegripet studier av kardiovaskulära resultat. Alla riskhanteringsplaner ska uppdateras i enlighet med detta via en lämplig ändring som ska lämnas in senast en månad efter Europeiska kommissionens beslut.

PRAC drog därför slutsatsen att nytta-riskförhållandet för läkemedlen som innehåller SGLT2-hämmare i bilaga A är fortsatt gynnsamt, förutsatt att avtalade ändringar införs i produktinformationen och kompletterande biverkningsbevakning återges i riskhanteringsplanen.

PRAC rekommenderade därför att ändringen av villkoren för godkännande för försäljning för de ovanstående läkemedlen som tas upp i bilaga A, för vilka de relevanta avsnitten av produktresumén och bipacksedeln återfinns i bilaga III i PRAC:s rekommendation, var nödvändig.

CHMP:s yttrande

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

Övergripande slutsatser

CHMP anser därför att nytta-riskförhållandet för Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance och Synjardy är fortsatt gynnsamt med beaktande av de ovan beskrivna ändringarna i produktinformationen.

CHMP rekommenderar därför ändring av villkoren för godkännandena för försäljning för Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance och Synjardy.