

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Jardiance 10 mg tablett, filmdrasjert
Jardiance 25 mg tablett, filmdrasjert

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Jardiance 10 mg tablett, filmdrasjert

Hver tablett inneholder 10 mg empagliflozin.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver tablett inneholder laktose monohydrat tilsvarende 154,3 mg vannfri laktose.

Jardiance 25 mg tablett, filmdrasjert

Hver tablett inneholder 25 mg empagliflozin.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver tablett inneholder laktose monohydrat tilsvarende 107,4 mg vannfri laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Jardiance 10 mg tablett, filmdrasjert

Rund, svakt gul, bikonveks, filmdrasjert tablett med skråkant med "S10" trykket på én side og Boehringer Ingelheim logoen på den andre siden (tablettens diameter: 9,1 mm).

Jardiance 25 mg tablett, filmdrasjert

Oval, svakt gul, bikonveks, filmdrasjert tablett med "S25" trykket på én side og Boehringer Ingelheim logoen på den andre siden (tablettens lengde: 11,1 mm, tablettens bredde: 5,6 mm).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Diabetes mellitus type 2

Jardiance er indisert til voksne og barn i alderen 10 år og eldre for behandling av utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 2 som tillegg til diett og fysisk aktivitet

- som monoterapi når metformin er ansett som uegnet på grunn av intoleranse
- i tillegg til andre legemidler til behandling av diabetes

Se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1 for resultater av studier som gjelder kombinasjoner av behandlinger, effekt på glykemisk kontroll, kardiovaskulære og nyrerelaterte hendelser, og populasjonene som er studert.

Hjertesvikt

Jardiance er indisert til voksne for behandlingen av symptomatisk kronisk hjertesvikt.

Kronisk nyresykdom

Jardiance er indisert til voksne for behandlingen av kronisk nyresykdom.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Diabetes mellitus type 2

Den anbefalte startdosen er 10 mg empagliflozin én gang daglig for monoterapi og kombinasjonsbehandling med andre legemidler til behandling av diabetes. Hos pasienter som tolererer empagliflozin 10 mg én gang daglig, som har $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73 m² og som trenger strengere glykemisk kontroll, kan dosen økes til 25 mg én gang daglig. Maksimal daglig dose er 25 mg (se nedenfor og pkt. 4.4).

Hjertesvikt

Den anbefalte dosen er 10 mg empagliflozin én gang daglig.

Kronisk nyresykdom

Den anbefalte dosen er 10 mg empagliflozin én gang daglig.

Alle indikasjoner

Når empagliflozin brukes i kombinasjon med sulfonylurea eller insulin, kan en lavere dose av sulfonylurea eller insulin vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi (se pkt. 4.5 og 4.8).

Dersom pasienten glemmer å ta en dose, bør den tas så snart pasienten husker det, men det skal imidlertid ikke tas dobbel dose i løpet av én dag.

Spesielle pasientgrupper

Nedsatt nyrefunksjon

På grunn av begrenset erfaring anbefales det ikke å initiere behandling med empagliflozin hos pasienter med en $eGFR < 20$ ml/min/1,73 m².

Den daglige dosen med empagliflozin er 10 mg hos pasienter med en $eGFR < 60$ ml/min/1,73 m².

Hos pasienter med diabetes mellitus type 2 er den glukosesenkende effekten av empagliflozin redusert hos pasienter med en $eGFR$ på under 45 ml/min/1,73 m² og sannsynligvis fraværende hos pasienter med en $eGFR < 30$ ml/min/1,73 m². Hvis $eGFR$ synker under 45 ml/min/1,73 m², bør derfor andre glukosesenkende tilleggsbehandlinger vurderes ved behov (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Eksponering for empagliflozin er økt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Det er begrenset terapeutisk erfaring hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, og det er derfor ikke anbefalt brukt i denne populasjonen (se pkt. 5.2).

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig på bakgrunn av alder. Hos pasienter over 75 år bør det tas hensyn til en økt risiko for volumdepleksjon (se pkt. 4.4 og 4.8).

Pediatrik populasjon

Anbefalt startdose er 10 mg empagliflozin én gang daglig. Hos pasienter som tolererer empagliflozin 10 mg én gang daglig men som krever ytterligere glykemisk kontroll, kan dosen økes til 25 mg én

gang daglig (se pkt. 5.1 og 5.2). Det finnes ingen tilgjengelige data for barn med eGFR < 60 ml/min/1,73 m² og barn under 10 år.

Sikkerhet og effekt av empagliflozin for behandling av hjertesvikt eller kronisk nyresykdom hos barn under 18 år ikke etablert. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Tablettene kan tas med eller uten mat og svelges hele med vann.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Empagliflozin skal ikke brukes hos pasienter med type 1 diabetes mellitus (se «Ketoacidose» under pkt. 4.4).

Ketoacidose

Tilfeller av ketoacidose, inkludert livstruende og fatale tilfeller, er rapportert hos pasienter med diabetes mellitus behandlet med SGLT2-hemmere, inkludert empagliflozin. I flere tilfeller var tilstanden atypisk, med kun moderat økte blodglukoseverdier, under 14 mmol/l (250 mg/dl). Det er ikke kjent om høyere doser av empagliflozin gir økt sannsynlighet for ketoacidose. Selv om det er mindre sannsynlig at ketoacidose forekommer hos pasienter uten diabetes mellitus, har tilfeller også blitt rapportert hos disse pasientene.

Risikoen for ketoacidose må vurderes ved uspesifikke symptomer som kvalme, oppkast, anoreksi, magesmerter, uttalt tørste, pustevansker, forvirring, uvanlig fatigue eller søvnighet. Pasienter skal umiddelbart undersøkes for ketoacidose dersom disse symptomene oppstår, uavhengig av blodglukosenivået.

Behandling med empagliflozin skal avbrytes umiddelbart hos pasienter med mistenkt eller diagnostisert ketoacidose.

Behandling skal avbrytes hos pasienter som er innlagt på sykehus for større kirurgiske inngrep eller akutte, alvorlige medisinske sykdommer. Overvåking av ketoner er anbefalt hos disse pasientene. Måling av ketoner i blod foretrekkes fremfor måling i urin. Behandlingen med empagliflozin kan gjenopptas når ketonverdiene er normale og pasientens tilstand er stabilisert.

Før oppstart med empagliflozin skal pasientens anamnese evalueres for faktorer som kan disponere for ketoacidose.

Pasienter som kan ha høyere risiko for ketoacidose inkluderer pasienter med lav betacellefunksjonsreserve (f.eks. diabetes type 2-pasienter med lavt C-peptid eller latent autoimmun diabetes hos voksne (LADA) eller pasienter med pankreatitt i anamnesen), pasienter med tilstander som fører til begrenset matinntak eller alvorlig dehydrering, pasienter med redusert insulindose og pasienter med økt insulinbehov på grunn av akutt sykdom, kirurgi eller alkoholmisbruk. SGLT2-hemmere skal brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Reoppstart av behandling med SGLT2-hemmere hos pasienter med tidligere ketoacidose under behandling med SGLT2-hemmer anbefales ikke, med mindre en annen klar utløsende faktor er påvist og løst.

Jardiance skal ikke brukes hos pasienter med diabetes type 1. Data fra et klinisk studieprogram hos pasienter med diabetes type 1 viste økt forekomst av ketoacidose, med frekvensen vanlig, hos pasienter behandlet med empagliflozin 10 mg og 25 mg som tillegg til insulin, sammenlignet med placebo.

Nedsatt nyrefunksjon

På grunn av begrenset erfaring anbefales det ikke å initiere behandling med empagliflozin hos pasienter med en eGFR < 20 ml/min/1,73 m².

Den daglige dosen med empagliflozin er 10 mg hos pasienter med en eGFR < 60 ml/min/1,73 m² (se pkt. 4.2).

Den glukosesenkende effekten av empagliflozin er avhengig av nyrefunksjon og er redusert hos pasienter med en eGFR på under 45 ml/min/1,73 m² og sannsynligvis fraværende hos pasienter med en eGFR < 30 ml/min/1,73 m² (se pkt. 4.2, 5.1 og 5.2).

Overvåking av nyrefunksjon

Det anbefales å vurdere nyrefunksjonen:

- Før start av behandling med empagliflozin og periodevis under behandlingen, dvs. minst årlig (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).
- Før tilleggsbehandling med et legemiddel som kan redusere nyrefunksjonen.

Risiko for volumdepleksjon

Basert på virkningsmåten til SGLT2-hemmere, kan osmotisk diurese sammen med glukosuri føre til en beskjeden reduksjon i blodtrykket (se pkt. 5.1). Det bør derfor utvises forsiktighet hos pasienter hvor et empagliflozin-indusert fall i blodtrykket kan utgjøre en risiko, som hos pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom, pasienter på antihypertensiv behandling med tidligere hypotensjon eller pasienter over 75 år.

Ved tilstander som kan føre til væsketap (f.eks. gastrointestinal sykdom), er nøye overvåking av volumstatus (f.eks. fysisk undersøkelse, blodtrykksmålinger, laboratorieprøver inkludert hematokrit) og elektrolytter anbefalt for pasienter som står på empagliflozin. Midlertidig avbrudd i behandlingen med empagliflozin bør vurderes inntil væsketapet er korrigert.

Eldre

Effekten av empagliflozin på utskillelse av glukose i urin er forbundet med osmotisk diurese, som kan påvirke væskebalansen. Pasienter over 75 år kan ha økt risiko for volumdepleksjon. Et større antall av disse pasientene behandlet med empagliflozin hadde bivirkninger forbundet med volumdepleksjon sammenlignet med placebo (se pkt. 4.8). Særlig oppmerksomhet bør derfor gis til voluminntaket deres når legemidler som gis i tillegg kan føre til volumdepleksjon (f.eks. diuretika, ACE-hemmere).

Kompliserte urinveisinfeksjoner

Tilfeller av kompliserte urinveisinfeksjoner, inkludert pyelonefritt og urosepsis, er rapportert hos pasienter behandlet med empagliflozin (se pkt. 4.8). Et midlertidig avbrudd av empagliflozin bør vurderes hos pasienter med kompliserte urinveisinfeksjoner.

Nekrotiserende fasciitt av perineum (Fourniers gangren)

Tilfeller av nekrotiserende fasciitt av perineum (også kjent som Fourniers gangren) har blitt rapportert hos kvinnelige og mannlige pasienter med diabetes mellitus som har brukt SGLT2-hemmere. Dette er en sjelden, men alvorlig og potensielt livstruende tilstand som krever umiddelbar kirurgisk intervensjon og behandling med antibiotika.

Pasienter bør rådes til å oppsøke lege dersom de opplever en kombinasjon av symptomer som smerte, ømhet, erytem, eller hevelse i genital- eller perinealområdet, med feber eller malaise. Vær oppmerksom på at enten urogenital infeksjon eller perineal abscess kan innlede nekrotiserende fasciitt. Hvis Fourniers gangren mistenkes, bør Jardiance seponeres og umiddelbar behandling (inkludert antibiotika og kirurgisk debridement) igangsettes.

Amputasjoner av underekstremiteter

Økt forekomst av amputasjoner av underekstremiteter (hovedsakelig tær) er sett i langtidsstudier med en annen SGLT2-hemmer. Det er ukjent om dette utgjør en klasseeffekt. Som for alle diabetespasienter er det viktig å veilede pasienter om rutinemessig forebyggende fotpleie.

Leverskade

Det er rapportert om tilfeller av leverskade med empagliflozin i kliniske studier. En årsakssammenheng mellom empagliflozin og leverskader har ikke blitt fastslått.

Økt hematokrit

Økt hematokrit ble observert ved behandling med empagliflozin (se pkt. 4.8).

Kronisk nyresykdom

Pasienter med albuminuri kan ha større nytte av behandling med empagliflozin.

Infiltrativ sykdom eller Takotsubo kardiomyopati

Pasienter med infiltrativ sykdom eller med Takotsubo kardiomyopati har ikke blitt undersøkt spesifikt. Effekten hos disse pasientene har derfor ikke blitt fastslått.

Laboratorievurderinger av urin

På grunn av virkningsmekanismen vil pasienter som tar Jardiance teste positivt for glukose i urinen.

Interferens med 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)-test

Overvåkning av glykemisk kontroll ved bruk av 1,5-AG-test er ikke anbefalt. Resultater fra 1,5-AG-tester er upålitelige i vurderingen av glykemisk kontroll hos pasienter som tar SGLT2-hemmere. Alternative metoder anbefales ved overvåkning av glykemisk kontroll.

Laktose

Tablettene inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

Hver tablett inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

Diuretika

Empagliflozin kan øke den diuretiske effekten av tiazid og loop-diuretika og kan øke risikoen for dehydrering og hypotensjon (se pkt. 4.4).

Insulin og insulinsekretagoger

Insulin og insulinsekretagoger, som sulfonylurea, kan øke risikoen for hypoglykemi. Derfor kan en lavere dose av insulin eller en insulinsekretagog være nødvendig for å redusere risikoen for hypoglykemi når de brukes i kombinasjon med empagliflozin (se pkt. 4.2 og 4.8).

Farmakokinetiske interaksjoner

Effekter av andre legemidler på empagliflozin

In vitro-data tyder på at empagliflozin, hos mennesker, primært metaboliseres gjennom glukuronidering av uridin 5'-difosfat-glukuronsyltransferasene UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 og UGT2B7. Empagliflozin er substrat for de humane opptakstransportørene OAT3, OATP1B1 og OATP1B3, men ikke OAT1 og OCT2. Empagliflozin er substrat av P-glykoprotein (P-gp) og brystkreftresistent protein (BCRP).

Samtidig administrering av empagliflozin med probenecid, en hemmer av UGT-enzymene og OAT3, resulterte i 26 % økning i den maksimale plasmakonsentrasjonen (C_{max}) av empagliflozin og 53 % økning i arealet under tid-konsentrasjon-kurven (AUC). Disse endringene ble ikke ansett som klinisk relevante.

Effekten av UGT-induksjon (f.eks. induksjon av rifampicin eller fenytoin) på empagliflozin er ikke undersøkt. Samtidig behandling med kjente induktorer av UGT-enzymene anbefales ikke på grunn av en potensiell risiko for redusert effekt. Hvis en induktor av disse UGT-enzymene må administreres samtidig, er det tilrådelig å overvåke den glykemiske kontrollen for å vurdere responsen på Jardiance.

En interaksjonsstudie med gemfibrozil, en *in vitro*-hemmer av OAT3- og OATP1B1/1B3-transportører, viste at C_{max} for empagliflozin økte med 15 % og AUC økte med 59 % etter samtidig administrering. Disse endringene ble ikke ansett som klinisk relevante.

Hemming av OATP1B1/1B3-transportører ved samtidig administrering av rifampicin resulterte i 75 % økning i C_{max} og 35 % økning i AUC for empagliflozin. Disse endringene ble ikke ansett som klinisk relevante.

Empagliflozin-eksponeringen var den samme med og uten samtidig administrering av verapamil, en P-gp-hemmer, noe som tyder på at hemming av P-gp ikke har en klinisk relevant effekt på empagliflozin.

Interaksjonsstudier tyder på at farmakokinetikken til empagliflozin ikke ble påvirket av samtidig administrering med metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatin, torasemid og hydroklortiazid.

Effekter av empagliflozin på andre legemidler

Empagliflozin kan øke utskillelsen av litium via nyrene, og litiumnivået i blodet kan bli redusert. Serumkonsentrasjon av litium skal overvåkes hyppigere etter initiering og doseendring av empagliflozin. Henvis pasienten til legen som forskriver litiumet for å overvåke serumkonsentrasjon av litium.

Empagliflozin verken hemmer, inaktiverer eller induserer CYP450-isoformer, basert på *in vitro*-studier. Empagliflozin hemmer ikke UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 eller UGT2B7. Legemiddelinteraksjoner som involverer de større CYP450- og UGT-isoformene med empagliflozin og samtidig administrerte substrater av disse enzymene anses derfor som lite sannsynlig.

Empagliflozin hemmer ikke P-gp ved terapeutiske doser. Basert på *in vitro*-studier er det lite sannsynlig at empagliflozin vil forårsake interaksjoner med virkestoffer som er P-gp substrater. Samtidig administrering av digoksin, et P-gp substrat, med empagliflozin resulterte i en 6 % økning i AUC og 14 % økning i C_{max} for digoksin. Disse endringene ble ikke ansett som klinisk relevante.

Empagliflozin hemmer ikke opptakstransportører som OAT3, OATP1B1 og OATP1B3 *in vitro* ved klinisk relevante plasmakonsentrasjoner og derfor er legemiddelinteraksjoner med substrater av disse opptakstransportørene lite sannsynlig.

Interaksjonsstudier utført med friske frivillige tyder på at empagliflozin ikke hadde noen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken for metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, simvastatin, warfarin, ramipril, digoksin, diuretika og orale prevensjonsmidler.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data fra bruk av empagliflozin hos gravide kvinner. Dyrestudier viser at empagliflozin krysser placenta i en svært begrenset grad i senere del av graviditeten, men indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til tidlig forsterutvikling. Studier på dyr har imidlertid vist negative effekter på postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Som et sikkerhetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Jardiance under graviditet.

Amming

Det foreligger ingen data på utskillelse av empagliflozin i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av empagliflozin i melk. Risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Jardiance bør ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Det er ikke gjort studier vedrørende effekten av Jardiance på human fertilitet. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Jardiance har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør rådes til å utvise forsiktighet for å unngå hypoglykemi under kjøring og bruk av maskiner, spesielt når Jardiance brukes i kombinasjon med sulfonylurea og/eller insulin.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Diabetes mellitus type 2

Totalt 15 582 pasienter med diabetes type 2 ble inkludert i kliniske studier for å vurdere sikkerheten av empagliflozin, hvorav 10 004 pasienter fikk empagliflozin enten alene eller i kombinasjon med metformin, sulfonylurea, pioglitazon, DPP-4-hemmere eller insulin.

I 6 placebokontrollerte studier som varte i 18 til 24 uker, ble 3 534 pasienter inkludert og av disse ble 1 183 behandlet med placebo og 2 351 med empagliflozin. Den totale forekomsten av bivirkninger hos pasienter behandlet med empagliflozin var den samme som for placebo. Den hyppigst rapporterte bivirkningen var hypoglykemi ved bruk med sulfonylurea eller insulin (se beskrivelse av bivirkninger).

Hjertesvikt

EMPEROR-studiene omfattet pasienter med hjertesvikt og enten redusert ejsjonsfraksjon (N=3 726) eller bevart ejsjonsfraksjon (N=5 985) behandlet med empagliflozin 10 mg eller placebo. Omkring

halvparten av pasientene hadde diabetes mellitus type 2. Den vanligste bivirkningen i de sammenslåtte EMPEROR-Reduced- og EMPEROR-Preserved-studiene var volumdeplasjon (empagliflozin 10 mg: 11,4 %, placebo: 9,7 %).

Kronisk nyresykdom

EMPA-KIDNEY-studien inkluderte pasienter med kronisk nyresykdom (N = 6 609) behandlet med 10 mg empagliflozin eller placebo. Omkring 44 % av pasientene hadde diabetes mellitus type 2. De hyppigste bivirkningene i EMPA-KIDNEY-studien var gikt (empagliflozin 7,0 % vs. placebo 8,0 %) og akutt nyreskade (empagliflozin 2,8 % vs. placebo 3,5 %), noe som ble rapportert oftere hos pasienter som fikk placebo.

Den totale sikkerhetsprofilen til empagliflozin var generelt samsvarende på tvers av de studerte indikasjonene.

Tabellarisk oversikt over bivirkninger

Bivirkninger klassifisert etter organklassesystem og foretrukket MedDRA-term, rapportert hos pasienter som fikk empagliflozin i placebokontrollerte studier, er vist i tabellen nedenfor (Tabell 1).

Bivirkningene er nevnt etter absolutt frekvens. Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), eller svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1: Liste over bivirkninger (MedDRA) fra rapporterte placebokontrollerte studier og fra erfaring etter markedsføring

Organklassesytem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>		Vaginal moniliasis, vulvovaginitt, balanitt og andre genitale infeksjoner ^a Urinveisinfeksjon (inkludert pyelonefritt og urosepsis) ^a		Nekrotiserende fasciitt av perineum (Fourniers gangren)*	
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	Hypoglykemi (ved bruk med sulfonylurea eller insulin) ^a	Tørste	Ketoacidose*		
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>		Forstoppelse			
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>		Pruritus (generell) Utslett	Urtikaria Angioødem		
<i>Karsykdommer</i>	Volumdepleksjon ^a				
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>		Økt urinerings ^a	Dysuri		Tubulointerstitiell nefritt
<i>Undersøkelser</i>		Økte serumlipider ^a	Økt serumkreatinin/ redusert glomerulær filtrasjonsrate ^a Økt hematokrit ^a		

^a for ytterligere informasjon, se avsnitt nedenfor

* se pkt. 4.4

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hypoglykemi

Frekvensen av hypoglykemi avhenger av bakgrunnsbehandlingen i de respektive studiene og var den samme for empagliflozin og placebo som monoterapi, som tillegg til metformin, som tillegg til pioglitazon med eller uten metformin, som tilleggsbehandling til linagliptin og metformin, og som tillegg til standard behandling og for kombinasjonen empagliflozin og metformin hos behandlingsnaive pasienter sammenlignet med pasienter behandlet med empagliflozin og metformin i monoterapi. En økt frekvens ble observert når det ble gitt som tillegg til metformin og sulfonylurea (empagliflozin 10 mg: 16,1 %, empagliflozin 25 mg: 11,5 %, placebo: 8,4 %), som tillegg til basalinsulin med eller uten metformin og med eller uten sulfonylurea (empagliflozin 10 mg: 19,5 %, empagliflozin 25 mg: 28,4 %, placebo: 20,6 % under de første 18 ukene av behandlingen da insulin ikke kunne justeres; empagliflozin 10 mg og 25 mg: 36,1 %, placebo: 35,3 % i løpet av den 78 uker lange studien), og som tillegg til MDI-insulin med eller uten metformin (empagliflozin 10 mg: 39,8 %, empagliflozin 25 mg: 41,3 %, placebo: 37,2 % i løpet av de første 18 ukene med behandling når insulin ikke kunne justeres; empagliflozin 10 mg: 51,1 %, empagliflozin 25 mg: 57,7 %, placebo: 58 % i løpet av studien på 52 uker).

I EMPEROR hjertesvikt-studiene ble en lignende frekvens av hypoglykemi observert når det ble gitt som tillegg til sulfonylurea eller insulin (empagliflozin 10 mg: 6,5 %, placebo: 6,7 %).

Alvorlig hypoglykemi (hendelser som krevde assistanse)

Det ble ikke observert en økning i alvorlig hypoglykemi med empagliflozin, sammenlignet med placebo som monoterapi, som tilleggsbehandling til metformin, som tilleggsbehandling til metformin og sulfonylurea, som tilleggsbehandling til pioglitazon, med eller uten metformin, som tilleggsbehandling til linagliptin og metformin, som tillegg til standard behandling og for kombinasjonen empagliflozin og metformin hos behandlingsnaive pasienter sammenlignet med pasienter behandlet med empagliflozin og metformin i monoterapi. En økt frekvens ble observert når det ble gitt som tilleggsbehandling til basalinsulin, med eller uten metformin, og med eller uten sulfonylurea (empagliflozin 10 mg: 0 %, empagliflozin 25 mg: 1,3 %, placebo: 0 % under de første 18 ukene av behandlingen da insulin ikke kunne justeres; empagliflozin 10 mg: 0 %, empagliflozin 25 mg: 1,3 %, placebo: 0 % i løpet av den 78 uker lange studien), og som tillegg til MDI-insulin med eller uten metformin (empagliflozin 10 mg: 0,5 %, empagliflozin 25 mg: 0,5 %, placebo: 0,5 % i løpet av de første 18 ukene med behandling når insulin ikke kunne justeres; empagliflozin 10 mg: 1,6 %, empagliflozin 25 mg: 0,5 %, placebo: 1,6 % i løpet av studien på 52 uker).

I EMPEROR hjertesvikt-studiene ble en lignende frekvens av alvorlig hypoglykemi observert hos pasienter med diabetes mellitus behandlet med empagliflozin og placebo når det ble gitt som tillegg til sulfonylurea eller insulin (empagliflozin 10 mg: 2,2 %, placebo: 1,9 %).

Vaginal moniliasis, vulvovaginitt, balanitt og andre genitale infeksjoner

Vaginal moniliasis, vulvovaginitt, balanitt og andre genitale infeksjoner ble rapportert hyppigere hos pasienter behandlet med empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 4,0 %, empagliflozin 25 mg: 3,9 %) sammenlignet med placebo (1,0 %). Disse infeksjonene ble rapportert hyppigere hos kvinner behandlet med empagliflozin sammenlignet med placebo, og forskjellen i frekvens var mindre uttalt hos menn. De genitale infeksjonene var av mild eller moderat intensitet.

I EMPEROR hjertesvikt-studiene var frekvensen av disse infeksjonene tydeligere hos pasienter med diabetes mellitus (empagliflozin 10 mg: 2,3 %, placebo: 0,8 %) enn hos pasienter uten diabetes mellitus (empagliflozin 10 mg: 1,7 %, placebo: 0,7 %) når de ble behandlet med empagliflozin sammenlignet med placebo.

Økt urinering

Økt urinering (inkludert de forhåndsdefinerte begrepene pollakiuri, polyuri og nokturi) ble observert hyppigere hos pasienter behandlet med empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 3,5 %, empagliflozin 25 mg: 3,3 %) sammenlignet med placebo (1,4 %). Økt urinering var for det meste av mild eller moderat intensitet. Frekvensen av rapportert nokturi var den samme for placebo og empagliflozin (< 1 %).

I EMPEROR hjertesvikt-studiene ble en lignende frekvens av økt urinering observert hos pasienter behandlet med empagliflozin og placebo (empagliflozin 10 mg: 0,9 %, placebo: 0,5 %).

Urinveisinfeksjon

Frekvensen av urinveisinfeksjon rapportert som en bivirkning var den samme for pasienter behandlet med empagliflozin 25 mg og placebo (7,0 % og 7,2 %) og høyere med empagliflozin 10 mg (8,8 %). Som for placebo ble urinveisinfeksjon hyppigere rapportert for empagliflozin hos pasienter med tidligere kronisk eller tilbakevendende urinveisinfeksjoner. Intensiteten (mild, moderat, alvorlig) av urinveisinfeksjon var den samme hos pasienter behandlet med empagliflozin og placebo. Urinveisinfeksjon ble rapportert hyppigere hos kvinner behandlet med empagliflozin sammenlignet med placebo. Det var ingen forskjell hos menn.

Volumdepleksjon

Frekvensen av volumdepleksjon (inkludert de forhåndsdefinerte begrepene redusert blodtrykk (ambulerende), redusert systolisk blodtrykk, dehydrering, hypotensjon, hypovolemi, ortostatisk hypotensjon og synkope) var den samme for pasienter behandlet med empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 0,6 %, empagliflozin 25 mg: 0,4 %) og placebo (0,3 %). Frekvensen av volumdepleksjon var

høyere hos pasienter over 75 år behandlet med empagliflozin 10 mg (2,3 %) eller empagliflozin 25 mg: (4,3 %) sammenlignet med placebo (2,1 %).

Økt serumkreatinin/reduisert glomerulær filtrasjonsrate

Den totale hyppigheten av pasienter med økt serumkreatinin og redusert glomerulær filtrasjonsrate var tilsvarende for empagliflozin og placebo (økt serumkreatinin: empagliflozin 10 mg 0,6 %, empagliflozin 25 mg 0,1 %, placebo 0,5 %, og redusert glomerulær filtrasjonsrate: empagliflozin 10 mg 0,1 %, empagliflozin 25 mg 0 %, placebo 0,3 %).

Initial økning i kreatinin og initial reduksjon i estimert glomerulær filtrasjonsrate hos pasienter behandlet med empagliflozin var generelt forbigående under kontinuerlig behandling eller reversibel etter seponering av behandling.

Pasienter behandlet med empagliflozin i EMPA-REG OUTCOME-studien opplevde konsekvent et innledende fall i eGFR (gjennomsnitt: 3 ml/min/1,73 m²). Deretter forble eGFR uforandret under videre behandling. Gjennomsnittlig eGFR gikk tilbake til baseline etter seponering av behandlingen, noe som antyder at akutte hemodynamiske forandringer kan spille en rolle for disse endringene i nyrefunksjonen. Dette fenomenet er også observert i EMPEROR-hjertesviktstudiene og EMPA-KIDNEY-studien.

Økning av serumlipider

Gjennomsnittlig prosentvis økning fra baseline for henholdsvis empagliflozin 10 mg og 25 mg versus placebo var for total kolesterol 4,9 % og 5,7 % versus 3,5 %, HDL-kolesterol 3,3 % og 3,6 % versus 0,4 %, LDL-kolesterol 9,5 % og 10,0 % versus 7,5 %, triglyserider 9,2 % og 9,9 % versus 10,5 %.

Økt hematokrit

Gjennomsnittlige endringer i hematokrit fra baseline var henholdsvis 3,4 % og 3,6 % for empagliflozin 10 mg og 25 mg sammenlignet med 0,1 % for placebo. I EMPA-REG Outcome-studien gikk hematokritverdiene tilbake mot baselineverdiene etter en oppfølgingsperiode på 30 dager etter endt behandling.

Pediatrik populasjon

I DINAMO-studien ble 157 barn i alderen 10 år og eldre med diabetes type 2 inkludert, hvorav 52 pasienter ble behandlet med empagliflozin, 52 ble behandlet med linagliptin og 53 ble behandlet med placebo (se pkt. 5.1).

I den placebokontrollerte fasen var den hyppigste bivirkningen hypoglykemi med generelt hyppigere forekomst hos pasienter i den sammenslåtte empagliflozin-gruppen sammenlignet med placebo (empagliflozin 10 mg og 25 mg, samlet: 23,1 %, placebo: 9,4 %). Ingen av disse hendelsene var alvorlige eller krevde intervensjon.

Samlet sett var sikkerhetsprofilen hos barn lik sikkerhetsprofilen hos voksne med diabetes mellitus type 2.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å kontinuerlig overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Enkeltdoser på opptil 800 mg empagliflozin hos friske frivillige og gjentatte daglige doser på opptil 100 mg empagliflozin ga ingen toksisitet i kontrollerte kliniske studier hos pasienter med diabetes type 2. Empagliflozin økte utskillelsen av glukose som førte til en økning i urinvolumet. Den

observerte økningen i urinvolum var ikke doseavhengig og er ikke klinisk relevant. Det er ingen erfaring med doser over 800 mg hos mennesker.

Behandling

Ved tilfelle overdosering bør behandling initieres i henhold til pasientens kliniske status. Fjerning av empagliflozin ved hemodialyse er ikke undersøkt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til diabetesbehandling, Natriumglukose-kotransportør 2 (SGLT2)-hemmere, ATC-kode: A10BK03

Virkningsmekanisme

Empagliflozin er en reversibel, potent (IC_{50} av 1,3 nmol) og selektiv, kompetitiv hemmer av natriumglukose-kotransportør 2 (SGLT2). Empagliflozin hemmer ikke andre glukosetransportører som er viktige for glukosetransport inn i perifert vev og er 5 000 ganger mer selektiv for SGLT2 versus SGLT1, hovedtransportøren ansvarlig for glukoseabsorpsjon i tarmen. SGLT2 uttrykkes i stor grad i nyrene, mens uttrykking i annet vev er fraværende eller svært lav. SGLT2 er hovedtransportør, ansvarlig for reabsorpsjonen av glukose fra det glomerulære filtratet tilbake inn i sirkulasjon. Hos pasienter med diabetes type 2 og hyperglykemi filtreres og reabsorberes en større mengde med glukose.

Empagliflozin forbedrer glykemisk kontroll hos pasienter med diabetes type 2 ved å redusere renal glukosereabsorpsjon. Glukosemengden som fjernes av nyrene gjennom denne glukoseutskillende mekanismen avhenger av blodglukosekonsentrasjonen og GFR. Hemming av SGLT2 blant pasienter med diabetes type 2 med hyperglykemi øker glukoseutskillelsen i urinen. Oppstart av empagliflozin øker i tillegg utskillelse av natrium hvilket gir en osmotisk diurese som fører til redusert intravaskulært volum.

Hos pasienter med diabetes type 2, økte utskillelse av glukose i urin umiddelbart etter den første dosen med empagliflozin og vedvarte gjennom hele doseringsintervallet på 24 timer. Den økte utskillelse av glukose i urin, ble opprettholdt gjennom en 4 uker lang behandlingsperiode, og gjennomsnittet var omtrent 78 g/dag. Økt utskillelse av glukose i urin resulterte i en umiddelbar reduksjon i glukosenivået i plasma hos pasienter med diabetes type 2.

Empagliflozin forbedrer både fastende og postprandialt glukosenivå i plasma. Virkningsmekanismen av empagliflozin er uavhengig av betacellefunksjon og insulin, og dette bidrar til en lav risiko for hypoglykemi. Forbedring av surrogatmarkører for betacellefunksjon, inkludert HOMA- β (Homeostasis Model Assessment- β), ble observert. Kaloritap i forbindelse med glukoseutskillelse i urin, forbindes i tillegg med tap av kroppsfett og vektreduksjon. Glukosurien observert med empagliflozin ledsages av diurese som kan bidra til vedvarende og moderat blodtryksreduksjon.

Empagliflozin reduserer også natriumreabsorpsjonen og øker tilførselen av natrium til distale tubulus. Dette kan påvirke flere fysiologiske funksjoner, inkludert, men ikke begrenset til, økende tubuloglomerulær feedback og fallende intraglomerulært trykk, noe som senker både hjertets preload og afterload, nedregulering av sympatisk aktivitet og reduksjon av belastning på veggen i venstre ventrikel som vist ved lavere NT-proBNP-verdier som kan ha gunstige virkninger på hjerteremodellering, fylningstrykk og diastolisk funksjon, samt å bevare nyrestruktur og -funksjon. Andre effekter, for eksempel en økning i hematokrit, en reduksjon i kroppsvekt og blodtrykk, kan bidra ytterligere til de gunstige hjerte- og nyrerelaterte virkningene.

Klinisk effekt og sikkerhet

Diabetes mellitus type 2

Både forbedring av glykemisk kontroll og reduksjon av kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er en integrert del av behandlingen av diabetes type 2.

Glykemisk effekt og kardiovaskulære resultater har blitt undersøkt hos totalt 14 663 pasienter med diabetes type 2 som ble behandlet i 12 dobbeltblinde, placebo- og aktiv-kontrollerte kliniske studier, hvor 9 295 fikk empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 4 165 pasienter; empagliflozin 25 mg: 5 130 pasienter). Fem studier hadde behandlingsvarighet på 24 uker. I forlengelser av disse og andre studier ble pasienter eksponert for empagliflozin i opptil 102 uker.

Behandling med empagliflozin som monoterapi og i kombinasjon med metformin, pioglitazon, sulfonylurea, DPP-4-hemmere og insulin, fører til klinisk relevant forbedring av HbA1c, fastende plasmaglukose (FPG), kroppsvekt og systolisk og diastolisk blodtrykk. Administrering av empagliflozin 25 mg førte til at en høyere andel av pasientene oppnådde et HbA1c-mål på mindre enn 7 % og færre pasienter trengte ytterligere blodsukkersenkende behandling sammenlignet med empagliflozin 10 mg og placebo. Høyere HbA1c ved baseline ble forbundet med større reduksjon i HbA1c. I tillegg reduserte empagliflozin som tillegg til standard behandling kardiovaskulær mortalitet hos pasienter med diabetes type 2 og etablert kardiovaskulær sykdom.

Monoterapi

Effekt og sikkerhet av empagliflozin som monoterapi ble evaluert i en 24 uker lang dobbeltblind, placebo- og aktiv- kontrollert studie av behandlingsnaive pasienter. Behandling med empagliflozin førte til en statistisk signifikant ($p < 0,0001$) reduksjon av HbA1c sammenlignet med placebo (Tabell 2) og en klinisk relevant reduksjon av FPG.

I en forhåndsspesifisert analyse av pasienter ($N=201$) med baseline HbA1c $\geq 8,5$ %, førte behandling til en reduksjon av HbA1c fra baseline på -1,44 % for empagliflozin 10 mg, -1,43 % for empagliflozin 25 mg, -1,04 % for sitagliptin, og en økning på 0,01 % for placebo.

I den dobbeltblinde placebokontrollerte forlengelsen av denne studien ble reduksjoner av HbA1c, kroppsvekt og blodtrykk opprettholdt frem til uke 76.

Tabell 2: Effektresultater av en 24 uker lang placebokontrollert studie av empagliflozin som monoterapi^a

	Placebo	Jardiance		Sitagliptin
		10 mg	25 mg	100 mg
N	228	224	224	223
HbA1c (%)				
Baseline (gjennomsnitt)	7,91	7,87	7,86	7,85
Endring fra baseline ¹	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Forskjell fra 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
Pasienter (%) som oppnådde HbA1c < 7 % med baseline HbA1c ≥ 7 %²	12,0	35,3	43,6	37,5
N	228	224	224	223
Kroppsvekt (kg)				
Baseline (gjennomsnitt)	78,23	78,35	77,80	79,31
Endring fra baseline ¹	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Forskjell fra 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
SBT (mmHg)⁴				
Baseline (gjennomsnitt)	130,4	133,0	129,9	132,5
Endring fra baseline ¹	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Forskjell fra 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 Fullt analysesett (FAS) ved bruk av LOCF (last observation carried forward) før ytterligere blodsukkersenkende behandling

¹ Gjennomsnitt justert for baselineverdi

² Ikke evaluert for statistisk signifikans som et resultat av den sekvensielle bekreftende testprosedyren

³ 95 % KI

⁴ LOCF, verdier etter ytterligere blodtrykkssenkende behandling.

*p-verdi < 0,0001

Kombinasjonsbehandling

Empagliflozin som tillegg til metformin, sulfonylurea, pioglitazon

Empagliflozin som tillegg til metformin, metformin og sulfonylurea, eller pioglitazon med eller uten metformin førte til statistisk signifikante reduksjoner ($p < 0,0001$) i HbA1c og kroppsvekt sammenlignet med placebo (Tabell 3). Det førte også til en klinisk relevant reduksjon i FPG (fastende plasma-glukose), og systolisk og diastolisk blodtrykk sammenlignet med placebo.

I den dobbeltblinde placebokontrollerte forlengelsen av disse studiene, ble reduksjoner av HbA1c, kroppsvekt og blodtrykk opprettholdt frem til uke 76.

Tabell 3: Effekteresultater av 24 uker lange placebokontrollerte studier^a

Tillegg til metforminbehandling			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Baseline (gjennomsnitt)	7,90	7,94	7,86
Endring fra baseline ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Forskjell fra placebo ¹ (97,5 % KI)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
N	184	199	191
Pasienter (%) som oppnådde HbA1c < 7 % med baseline HbA1c ≥ 7 %²	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
Kroppsvekt (kg)			
Baseline (gjennomsnitt)	79,73	81,59	82,21
Endring fra baseline ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Forskjell fra placebo ¹ (97,5 % KI)		-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)
N	207	217	213
SBT (mmHg)²			
Baseline (gjennomsnitt)	128,6	129,6	130,0
Endring fra baseline ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Forskjell fra placebo ¹ (95 % KI)		-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)
Tillegg til behandling med metformin og et sulfonylurea			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Baseline (gjennomsnitt)	8,15	8,07	8,10
Endring fra baseline ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Forskjell fra placebo ¹ (97,5 % KI)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)
N	216	209	202
Pasienter (%) som oppnådde HbA1c < 7 % med baseline HbA1c ≥ 7 %²	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
Kroppsvekt (kg)			
Baseline (gjennomsnitt)	76,23	77,08	77,50
Endring fra baseline ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Forskjell fra placebo ¹ (97,5 % KI)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)
N	225	225	216
SBT (mmHg)²			
Baseline (gjennomsnitt)	128,8	128,7	129,3
Endring fra baseline ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Forskjell fra placebo ¹ (95 % KI)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)

Tillegg til pioglitazon +/- metforminbehandling			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	165	165	168
HbA1c (%)			
Baseline (gjennomsnitt)	8,16	8,07	8,06
Endring fra baseline ¹	-0,11	-0,59	-0,72
Forskjell fra placebo ¹ (97,5 % KI)		-0,48* (-0,69, -0,27)	-0,61* (-0,82, -0,40)
N	155	151	160
Pasienter (%) som oppnådde HbA1c < 7 % med baseline HbA1c ≥ 7 %²			
	7,7	24	30
N	165	165	168
Kroppsvekt (kg)			
Baseline (gjennomsnitt)	78,1	77,97	78,93
Endring fra baseline ¹	0,34	-1,62	-1,47
Forskjell fra placebo ¹ (97,5 % KI)		-1,95* (-2,64, -1,27)	-1,81* (-2,49, -1,13)
N	165	165	168
SBT (mmHg)³			
Baseline (gjennomsnitt)	125,7	126,5	126
Endring fra baseline ¹	0,7	-3,1	-4,0
Forskjell fra placebo ¹ (95 % KI)		-3,9 (-6,23, -1,50)	-4,7 (-7,08, -2,37)

^a Fullt analysesett (FAS) ved bruk av LOCF (last observation carried forward) før ytterligere blodsukkersenkende behandling

¹ Gjennomsnitt justert for baselineverdi

² Ikke evaluert for statistisk signifikans som et resultat av den sekvensielle bekreftende testprosedyren

³ LOCF, verdier etter ytterligere blodtrykkssenkende behandling

* p-verdi < 0,0001

I kombinasjon med metformin hos behandlingsnaive pasienter

En studie med faktorielt design over 24 uker ble utført for å evaluere effekt og sikkerhet av empagliflozin hos behandlingsnaive pasienter. Behandling med empagliflozin i kombinasjon med metformin (5 mg/500 mg, 5 mg/1 000 mg, 12,5 mg/500 mg, og 12,5 mg/1 000 mg to ganger daglig) gav statistisk signifikante forbedringer i HbA1c (Tabell 4), og førte til større reduksjon i FPG (sammenlignet med komponentene i monoterapi) og kroppsvekt (sammenlignet med metformin).

Tabell 4: Effekteresultater ved 24 uker, hvor empagliflozin i kombinasjon med metformin er sammenlignet med komponentene i monoterapi^a

	Empagliflozin 10 mg ^b			Empagliflozin 25 mg ^b			Metformin ^c	
	+ Met 1 000 mg	+ Met 2 000 mg	Ingen Met	+ Met 1 000 mg ^c	+ Met 2 000 mg ^c	Ingen Met	1 000 mg	2 000 mg
N	161	167	169	165	169	163	167	162
HbA1c (%)								
Baseline (gjennomsnitt)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Endring fra baseline ¹	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Sammenlignet med 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)			
Sammenlignet med 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 gjennomsnitt justert for baselineverdi

^a Analysene ble utført på fullt analysesett (FAS) ved bruk av en «observed cases» (OC) tilnærming

^b Administrert som to likt fordelte doser daglig når det ble gitt sammen med metformin.

^c Administrert som to likt fordelte doser daglig

*p≤0.0062 for HbA1c

Empagliflozin hos pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert med metformin og linagliptin

Hos pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert med metformin og linagliptin 5 mg, resulterte behandling med både 10 mg og 25 mg empagliflozin i statistisk signifikante (p<0,0001) reduksjoner i HbA1c og kroppsvekt sammenlignet med placebo (Tabell 5). I tillegg førte det til klinisk betydelige reduksjoner i FPG, systolisk og diastolisk blodtrykk sammenlignet med placebo.

Tabell 5: Effekteresultater for en 24 ukers placebo-kontrollert studie hos pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert med metformin og linagliptin 5 mg

Tilleggsbehandling til metformin og linagliptin 5 mg			
	Placebo⁵	Empagliflozin⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Baseline (gjennomsnitt)	7,96	7,97	7,97
Endring fra baseline ¹	0,14	-0,65	-0,56
Forskjell fra placebo (95 % KI)		-0,79* (-1,02, -0,55)	-0,70* (-0,93, -0,46)
N	100	100	107
Pasienter (%) som oppnår HbA1c < 7 % med baseline HbA1c ≥ 7 %²			
	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
Kroppsvekt (kg)³			
Baseline (gjennomsnitt)	82,3	88,4	84,4
Endring fra baseline ¹	-0,3	-3,1	-2,5
Forskjell fra placebo (95 % KI)		-2,8* (-3,5, -2,1)	-2,2* (-2,9, -1,5)
N	106	109	110
SBP (mmHg)⁴			
Baseline (gjennomsnitt)	130,1	130,4	131,0
Endring fra baseline ¹	-1,7	-3,0	-4,3
Forskjell fra placebo (95 % KI)		-1,3 (-4,2, 1,7)	-2,6 (-5,5, 0,4)

¹ Gjennomsnitt justert for baselineverdi

² Ikke evaluert for statistisk signifikans, ikke del av sekvensiell testprosedyre for sekundærendepunktene

³ MMRM-modell på FAS (OC) inkluderte baseline HbA1c, baseline eGFR (MDRD), geografisk region, besøk, behandling, og behandling ved besøksinteraksjon. For vekt var baselinevekt inkludert.

⁴ MMRM-modell inkluderte baseline SBP og baseline HbA1c som lineær(e) kovariabel(er), og baseline eGFR, geografisk region, behandling, besøk, og besøk ved behandlingsinteraksjon som faste effekter.

⁵ Pasienter som var randomisert til placebogruppen fikk placebo pluss 5 mg linagliptin med metformin som bakgrunn

⁶ Pasienter som var randomisert til gruppene med empagliflozin 10 mg eller 25 mg, fikk 10 mg eller 25 mg empagliflozin og 5 mg linagliptin med metformin som bakgrunn

* p-value <0,0001

Reduksjonen fra baseline i HbA1c i en forhåndsdefinert undergruppe pasienter med baseline HbA1c større eller lik 8,5 % var -1,3 % med empagliflozin 10 mg eller 25 mg ved 24 uker (p<0,0001) sammenlignet med placebo.

24 måneders data for empagliflozin som tillegg til metformin, sammenlignet med glimepirid

I en studie som sammenlignet effekt og sikkerhet av empagliflozin 25 mg versus glimepirid (opptil 4 mg per dag) hos pasienter med utilstrekkelig glykemisk kontroll på metformin alene, førte daglig behandling med empagliflozin til en større reduksjon av HbA1c (Tabell 6), og en klinisk relevant reduksjon av FPG, sammenlignet med glimepirid. Empagliflozin daglig førte til en statistisk signifikant reduksjon av kroppsvekt, systolisk og diastolisk blodtrykk og en statistisk signifikant lavere andel av pasienter med hyperglykemiske hendelser sammenlignet med glimepirid (2,5 % for empagliflozin, 24,2 % for glimepirid, p< 0,0001).

Tabell 6: Effekteresultater ved uke 104 i en aktivt kontrollert studie som sammenlignet empagliflozin med glimepirid som tillegg til metformin^a

	Empagliflozin 25 mg	Glimepirid^b
N	765	780
HbA1c (%)		
Baseline (gjennomsnitt)	7,92	7,92
Endring fra baseline ¹	-0,66	-0,55
Forskjell fra glimepirid ¹ (97,5 % KI)	-0,11* (-0,20, -0,01)	
N	690	715
Pasienter (%) som oppnådde HbA1c < 7 % med baseline HbA1c ≥ 7 %²	33,6	30,9
N	765	780
Kroppsvekt (kg)		
Baseline (gjennomsnitt)	82,52	83,03
Endring fra baseline ¹	-3,12	1,34
Forskjell fra glimepirid ¹ (97,5 % KI)	-4,46** (-4,87, -4,05)	
N	765	780
SBT (mmHg)²		
Baseline (gjennomsnitt)	133,4	133,5
Endring fra baseline ¹	-3,1	2,5
Forskjell fra glimepirid ¹ (97,5 % KI)	-5,6** (-7,0, -4,2)	

^a Fullt analysesett (FAS) ved bruk av LOCF (last observation carried forward) før ytterligere blodsukkersenkende behandling

^b Opptil 4 mg glimepirid

¹ Gjennomsnitt justert for baselineverdi

² LOCF, verdier etter ytterligere blodtrykkssenkende behandling

* p-verdi < 0,0001 for ikke-inferioritet og p-verdi = 0,0153 for superioritet

** p-verdi < 0,0001

Tillegg til insulinbehandling

Empagliflozin som tillegg til flerdosebehandling med insulin

Effekt og sikkerhet av empagliflozin som tillegg til daglig flerdosebehandling med insulin med eller uten samtidig metforminbehandling ble evaluert i en 52 uker lang dobbeltblind, placebokontrollert studie. Under de første 18 ukene og de siste 12 ukene, ble insulindosen holdt stabil, men ble justert for å oppnå preprandiale glukosenivåer < 100 mg/dl [5,5 mmol/l], og postprandiale glukosenivåer < 140 mg/dl [7,8 mmol/l] mellom uke 19 og 40.

Empagliflozin ga en statistisk signifikant forbedring av HbA1c ved uke 18, sammenlignet med placebo (Tabell 7).

Behandling med empagliflozin førte til en statistisk signifikant reduksjon i HbA1c og insulinsparende effekt ved uke 52 sammenlignet med placebo og en reduksjon av FPG og kroppsvekt.

Tabell 7: Effekteresultater ved uke 18 og 52 i en placebokontrollert studie med empagliflozin som tillegg til daglig flerdosebehandling med insulin med eller uten metformin.

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	188	186	189
HbA1c (%) ved uke 18			
Baseline (gjennomsnitt)	8,33	8,39	8,29
Endring fra baseline ¹	-0,50	-0,94	-1,02
Forskjell fra placebo ¹ (97,5 % KI)		-0,44* (-0,61, -0,27)	-0,52* (-0,69, -0,35)
N	115	119	118
HbA1c (%) ved uke 52²			
Baseline (gjennomsnitt)	8,25	8,40	8,37
Endring fra baseline ¹	-0,81	-1,18	-1,27
Forskjell fra placebo ¹ (97,5 % KI)		-0,38*** (-0,62, -0,13)	-0,46* (-0,70, -0,22)
N	113	118	118
Pasienter (%) som oppnådde HbA1c < 7 % med baseline HbA1c ≥ 7 % ved uke 52	26,5	39,8	45,8
N	115	118	117
Insulindose (IE/dag) ved uke 52²			
Baseline (gjennomsnitt)	89,94	88,57	90,38
Endring fra baseline ¹	10,16	1,33	-1,06
Forskjell fra placebo ¹ (97,5 % KI)		-8,83# (-15,69, -1,97)	-11,22** (-18,09, -4,36)
N	115	119	118
Kroppsvekt (kg) ved uke 52²			
Baseline (gjennomsnitt)	96,34	96,47	95,37
Endring fra baseline ¹	0,44	-1,95	-2,04
Forskjell fra placebo ¹ (97,5 % KI)		-2,39* (-3,54, -1,24)	-2,48* (-3,63, -1,33)

¹ Gjennomsnitt justert for baselineverdi

² Uke 19–40: fri insulinjustering for å oppnå forhåndsdefinerte målnivåer for glukose (preprandial < 100 mg/dl (5,5 mmol/l), postprandial < 140 mg/dl (7,8 mmol/l))

* p-verdi < 0,0001

** p-verdi = 0,0003

*** p-verdi = 0,0005

p-verdi = 0,0040

Empagliflozin som tillegg til basalinsulin

Effekt og sikkerhet av empagliflozin som tillegg til basalinsulin, med eller uten metformin, og/eller sulfonylurea ble evaluert i en 78 uker lang dobbeltblind, placebokontrollert studie. Under de første 18 ukene ble insulindosen holdt stabil, men ble justert for å oppnå FPG < 110 mg/dl i de påfølgende 60 ukene.

Empagliflozin ga en statistisk signifikant forbedring av HbA1c ved uke 18 (Tabell 8).

Empagliflozin førte til en statistisk signifikant reduksjon i HbA1c ved uke 78, og insulinsparende effekt sammenlignet med placebo. I tillegg førte empagliflozin til en reduksjon i FPG, kroppsvekt og blodtrykk.

Tabell 8: Effekteresultater ved uke 18 og 78 i en placebokontrollert studie av empagliflozin som tilleggshandling til basalinsulin med eller uten metformin eller sulfonylurea^a

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
N	125	132	117
HbA1c (%) ved uke 18			
Baseline (gjennomsnitt)	8,10	8,26	8,34
Endring fra baseline ¹	-0,01	-0,57	-0,71
Forskjell fra placebo ¹ (97,5 % KI)		-0,56* (-0,78, -0,33)	-0,70* (-0,93, -0,47)
N	112	127	110
HbA1c (%) ved uke 78			
Baseline (gjennomsnitt)	8,09	8,27	8,29
Endring fra baseline ¹	-0,02	-0,48	-0,64
Forskjell fra placebo ¹ (97,5 % KI)		-0,46* (-0,73, -0,19)	-0,62* (-0,90, -0,34)
N	112	127	110
Basalinsulindose (IE/dag) ved uke 78			
Baseline (gjennomsnitt)	47,84	45,13	48,43
Endring fra baseline ¹	5,45	-1,21	-0,47
Forskjell fra placebo ¹ (97,5 % KI)		-6,66** (-11,56, -1,77)	-5,92** (-11,00, -0,85)

^a Fullt analysesett (FAS) - Fullfører brukte LOCF (last observation carried forward) før ytterligere blodsukkersenkende behandling

¹ gjennomsnitt justert for baselineverdi

* p-verdi < 0,0001

** p-verdi < 0,025

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon, 52 ukers placebokontrollerte data

Effekt og sikkerhet av empagliflozin som tillegg til antidiabetisk behandling ble evaluert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon i en 52 uker lang dobbeltblind, placebokontrollert studie. Behandling med empagliflozin førte til en statistisk signifikant reduksjon av HbA1c (Tabell 9) og klinisk relevant forbedring av FPG sammenlignet med placebo ved uke 24. Forbedringen av HbA1c, kroppsvekt og blodtrykk ble opprettholdt frem til uke 52.

Tabell 9: Resultater ved uke 24 i en placebokontrollert studie med empagliflozin hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og diabetes type 2^a

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg	Placebo	Empagliflozin 25 mg
	eGFR ≥ 60 til < 90 ml/min/1,73 m ²			eGFR ≥ 30 til < 60 ml/min/1,73 m ²	
N	95	98	97	187	187
HbA1c (%)					
Baseline (gjennomsnitt)	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Endring fra baseline ¹	0,06	-0,46	-0,63	0,05	-0,37
Forskjell fra 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
Pasienter (%) som oppnådde HbA1c < 7 % med baseline HbA1c ≥ 7 %²	6,7	17,0	24,2	7,9	12,0
N	95	98	97	187	187
Kroppsvekt (kg)²					
Baseline (gjennomsnitt)	86,00	92,05	88,06	82,49	83,22
Endring fra baseline ¹	-0,33	-1,76	-2,33	-0,08	-0,98
Forskjell fra 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
SBT (mmHg)²					
Baseline (gjennomsnitt)	134,69	137,37	133,68	136,38	136,64
Endring fra baseline ¹	0,65	-2,92	-4,47	0,40	-3,88
Forskjell fra placebo ¹ (95 % KI)		-3,57 (-6,86, -0,29)	-5,12 (-8,41, -1,82)		-4,28 (-6,88, -1,68)

^a Fullt analysesett (FAS) ved bruk av LOCF (last observation carried forward) før ytterligere blodsukkersenkende behandling

¹ Gjennomsnitt justert for baselineverdi

² Ikke evaluert for statistisk signifikans som et resultat av den sekvensielle bekreftende testprosedyren

* p < 0,0001

Kardiovaskulære resultater

Den dobbeltblinde, placebokontrollerte EMPA-REG OUTCOME-studien sammenlignet sammenslåtte doser av empagliflozin 10 mg og 25 mg med placebo som tillegg til standard behandling hos pasienter med diabetes type 2 og etablert kardiovaskulær sykdom. Totalt ble 7 020 pasienter behandlet (empagliflozin 10 mg: 2 345, empagliflozin 25 mg: 2 342, placebo: 2 333) og fulgt i 3,1 år (median). Gjennomsnittsalderen var 63 år, gjennomsnittet av HbA1c var 8,1 %, og 71,5 % var menn. Ved baseline ble 74 % av pasientene behandlet med metformin, 48 % med insulin, og 43 % med sulfonylurea. Omtrent halvparten av pasientene (52,2 %) hadde en eGFR på 60-90 ml/min/1,73 m², 17,8 % på 45-60 ml/min/1,73 m² og 7,7 % på 30-45 ml/min/1,73 m².

Ved uke 12 ble det observert en forbedring i det justerte gjennomsnittet (SE) for HbA1c sammenlignet med baseline på 0,11 % (0,02) for placebogruppen, og 0,65 % (0,02) og 0,71 % (0,02) for gruppene med empagliflozin 10 og 25 mg. Etter de første 12 ukene ble glykemisk kontroll optimalisert uavhengig av studiebehandlingen. Derfor ble effekten mindre ved uke 94, med en forbedring av det justerte gjennomsnittet (SE) for HbA1c på 0,08 % (0,02) for placebogruppen, og 0,50 % (0,02) og 0,55 % (0,02) for gruppene med empagliflozin 10 og 25 mg.

Empagliflozin var overlegen i å forhindre det primære, kombinerte endepunktet for kardiovaskulær død, ikke-fatal myokardinfarkt, eller ikke-fatal slag, sammenlignet med placebo. Behandlingseffekten ble drevet av en signifikant reduksjon av kardiovaskulær død uten signifikant endring av ikke-fatal myokardinfarkt, eller ikke-fatal slag. Reduksjonen av kardiovaskulær død var sammenlignbar for empagliflozin 10 mg og 25 mg (Figur 1) og ble bekreftet ved en generelt forbedret overlevelse (Tabell 10). Effekten av empagliflozin på det primære, kombinerte endepunktet kardiovaskulær død, ikke-fatal hjerteinfarkt eller ikke-fatal slag var i stor grad uavhengig av glykemisk kontroll eller nyrefunksjon (eGFR) og generelt konsistent på tvers av eGFR-kategoriene ned til en eGFR på 30 ml/min/1,73 m² i EMPA-REG OUTCOME-studien.

Effekten mht. å forhindre kardiovaskulær mortalitet har ikke blitt endelig etablert hos pasienter som bruker empagliflozin samtidig med DPP-4 hemmere eller hos afroamerikanere fordi disse gruppene var representert i et begrenset utvalg i EMPA-REG OUTCOME-studien.

Tabell 10: Effekt av behandling for det primære komposittendepunktet, komponentene til dette, og mortalitet^a

	Placebo	Empagliflozin^b
N	2 333	4 687
Tid til første hendelse av KV død, ikke-fatal MI, eller ikke-fatal slag N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Hasardratio mot placebo (95,02 % KI)*		0,86 (0,74, 0,99)
p-verdi for superioritet		0,0382
KV død N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Hasardratio mot placebo (95 % KI)		0,62 (0,49, 0,77)
p-verdi		<0,0001
Ikke-fatal MI N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Hasardratio mot placebo (95 % KI)		0,87 (0,70, 1,09)
p-verdi		0,2189
Ikke-fatal slag N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Hasardratio mot placebo (95 % KI)		1,24 (0,92, 1,67)
p-verdi		0,1638
Mortalitet av alle årsaker N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Hasardratio mot placebo (95 % KI)		0,68 (0,57, 0,82)
p-verdi		<0,0001
Ikke-KV mortalitet N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Hasardratio mot placebo (95 % KI)		0,84 (0,60, 1,16)

KV = kardiovaskulær, MI = myokardinfarkt

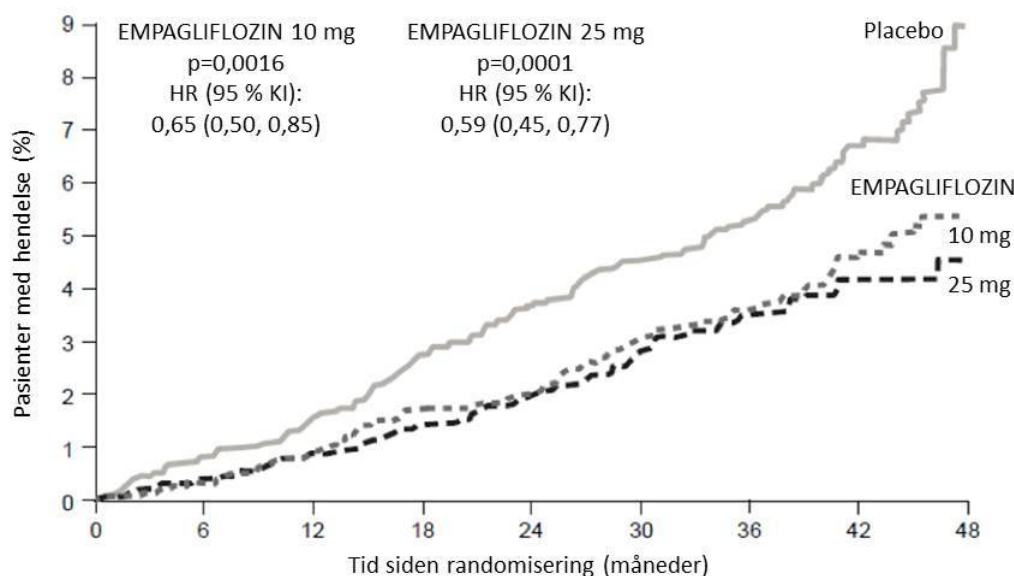
^a Behandlet sett (TS), dvs. pasienter som hadde fått minst en dose av det legemidlet studien omhandler.

^b Sammenlånede doser av empagliflozin 10 mg og 25 mg

* Fordi data fra studien ble inkludert i en foreløpig analyse, ble et to-sidet 95,02 % konfidensintervall brukt, noe som tilsvarer en p-verdi på mindre enn 0,0498 for signifikans.

Figur 1 Tid til kardiovaskulær død i EMPA-REG OUTCOME-studien

Individuelle empagliflozin-doser mot placebo



	Antall pasienter									
EMPAGLIFLOZIN 10 mg	2345	2327	2305	2274	2055	1542	1303	847	201	
EMPAGLIFLOZIN 25 mg	2342	2324	2303	2282	2073	1537	1314	875	213	
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177	

Hospitalisering for hjertesvikt

I EMPA-REG OUTCOME-studien reduserte empagliflozin risikoen for hospitalisering for hjertesvikt sammenlignet med placebo (empagliflozin 2,7 %, placebo 4,1 %, HR 0,65, 95 % KI 0,50, 0,85).

Nefropati

I EMPA-REG OUTCOME-studien, var HR for tid til første nefropatihendelse 0,61 (95 % KI 0,53, 0,70) for empagliflozin (12,7 %) versus placebo (18,8 %).

I tillegg viste empagliflozin en høyere (HR 1,82, 95 % KI 1,40, 2,37) forekomst av vedvarende normo- eller mikroalbuminuri (49,7 %) hos pasienter med baseline makroalbuminuri sammenlignet med placebo (28,8 %).

Fastende plasmaglukose

I fire placebokontrollerte studier førte behandling med empagliflozin som monoterapi eller tilleggsbehandling til metformin, pioglitazon, eller metformin pluss sulfonylurea til gjennomsnittlige endringer fra baseline av FPG på -20,5 mg/dl [-1,14 mmol/l] for empagliflozin 10 mg og -23,2 mg/dl [-1,29 mmol/l] for empagliflozin 25 mg sammenlignet med placebo (7,4 mg/dl [0,41 mmol/l]). Denne effekten ble observert etter 24 uker og opprettholdt i 76 uker.

2 timers postprandial glukose

Behandling med empagliflozin som tillegg til metformin eller metformin og sulfonylurea førte til en klinisk relevant reduksjon av 2 timers postprandial glukose (mattoleransetest) ved 24 uker (tillegg til metformin: placebo +5,9 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -46,0 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -44,6 mg/dl, tillegg til metformin og en sulfonylurea: placebo -2,3 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -35,7 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -36,6 mg/dl).

Pasienter med høy baseline HbA1c > 10 %

I en forhåndsspesifisert analyse av tre fase 3-studier, førte behandling av empagliflozin 25 mg i en åpen design, hos pasienter med alvorlig hyperglykemi (N=184, gjennomsnittlig HbA1c 11,15 %) til en

klinisk relevant reduksjon i HbA1c fra baseline på 3,27 % ved uke 24; ingen armer med placebo eller empagliflozin 10 mg ble inkludert i disse studiene.

Kroppsvekt

I en forhåndsspesifisert samlet analyse av 4 placebokontrollerte studier, førte behandling med empagliflozin til en reduksjon av kroppsvekt (-0,24 kg for placebo, -2,04 kg for empagliflozin 10 mg og -2,26 kg for empagliflozin 25 mg) ved uke 24 som ble opprettholdt frem til uke 52 (-0,16 kg for placebo, -1,96 kg for empagliflozin 10 mg og -2,25 kg for empagliflozin 25 mg).

Blodtrykk

Effekt og sikkerhet av empagliflozin ble evaluert i en 12 uker lang dobbeltblind, placebokontrollert studie av pasienter med diabetes type 2 og høyt blodtrykk, som fikk forskjellige antidiabetika og opptil 2 antihypertensive legemidler. Behandling med empagliflozin én gang daglig førte til en statistisk signifikant bedring av HbA1c og 24 timers gjennomsnittlig systolisk og diastolisk blodtrykk som vurdert med ambulerende blodtryksregistrering (Tabell 11). Behandling med empagliflozin reduserte sittende SBT og DBT.

Tabell 11: Effekteresultater ved uke 12 i en placebokontrollert studie med empagliflozin hos pasienter med diabetes type 2 og ukontrollert blodtrykk^a

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) ved uke 12¹			
Baseline (gjennomsnitt)	7,90	7,87	7,92
Endring fra baseline ²	0,03	-0,59	-0,62
Forskjell fra placebo ² (95 % KI)		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
24 timers SBT ved uke 12³			
Baseline (gjennomsnitt)	131,72	131,34	131,18
Endring fra baseline ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Forskjell fra placebo ⁴ (95 % KI)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
24 timers DBT ved uke 12³			
Baseline (gjennomsnitt)	75,16	75,13	74,64
Endring fra baseline ⁵	0,32	-1,04	-1,40
Forskjell fra placebo ⁵ (95 % KI)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

^a Fullt analysesett (FAS)

¹ LOCF, verdier etter ytterligere blodsukkersenkende behandling

² Gjennomsnitt justert for baseline HbA1c, baseline eGFR, geografisk region og antall antihypertensive legemidler

³ LOCF, verdier etter å ha tatt ytterligere blodsukkersenkende behandling eller endring av ytterligere blodtrykkssenkende behandling

⁴ Gjennomsnitt justert for baseline SBT, baseline HbA1c, baseline eGFR, geografisk region og antall antihypertensive legemidler

⁵ Gjennomsnitt justert for baseline DBT, baseline HbA1c, baseline eGFR, geografisk region og antall antihypertensive legemidler

* p-verdi < 0,0001

** p-verdi < 0,001

I en forhåndsspesifisert samlet analyse av 4 placebokontrollerte studier førte behandling med empagliflozin til en reduksjon av systolisk blodtrykk (empagliflozin 10 mg: -3,9 mmHg; empagliflozin 25 mg: -4,3 mmHg) sammenlignet med placebo (-0,5 mmHg) og av diastolisk blodtrykk (empagliflozin 10 mg: -1,8 mmHg; empagliflozin 25 mg: -2,0 mmHg) sammenlignet med placebo (-0,5 mmHg) ved uke 24 som ble opprettholdt frem til uke 52.

Hjertesvikt

Empagliflozin hos pasienter med hjertesvikt og redusert ejeksjonsfraksjon

En randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie (EMPEROR-Reduced) ble utført hos 3 730 pasienter med kronisk hjertesvikt (New York Heart Association (NYHA) klasse II-IV) og redusert ejeksjonsfraksjon (LVEF \leq 40 %) for å evaluere effekt og sikkerhet av empagliflozin 10 mg én gang daglig som tillegg til standardbehandling ved hjertesvikt. Det primære endepunktet var tid til første bekreftede hendelse av enten kardiovaskulær død (CV) eller sykehusinnleggelse for hjertesvikt (HHF). Forekomst av bekreftede HHF (første og tilbakevendende) og helningsgraden på endringen i eGFR (CKD-EPI)_{cr} fra baseline ble inkludert i testhierarkiet. Behandling for hjertesvikt ved baseline omfattet ACE-hemmere/angiotensinreseptorblokkere/angiotensinreseptor-neprilysinhemmer (88,3 %), betablokkere (94,7 %), mineralokortikoidreseptorantagonister (71,3 %) og diuretika (95,0 %).

Totalt 1 863 pasienter ble randomisert til empagliflozin 10 mg (placebo: 1 867) og fulgt i median 15,7 måneder. Studiepopulasjonen besto av 76,1 % menn og 23,9 % kvinner med gjennomsnittsalder på 66,8 år (variasjonsbredde: 25–94 år), 26,8 % var 75 år eller eldre. 70,5 % av studiepopulasjonen var hvite, 18,0 % asiatiske og 6,9 % mørkhudede av afrikansk opprinnelse/afroamerikanere. Ved randomisering var 75,1 % av pasientene NYHA-klasse II, 24,4 % var klasse III og 0,5 % var klasse IV. Gjennomsnittlig LVEF var 27,5 %. Ved baseline var gjennomsnittlig eGFR 62,0 ml/min/1,73 m² og median urinalbumin - kreatinin ratio (UACR) var 22 mg/g. Omtrent halvparten av pasientene (51,7 %) hadde eGFR på \geq 60 ml/min/1,73 m², 24,1 % 45 til <60 ml/min/1,73 m², 18,6 % 30 til <45 ml/min/1,73 m² og 5,3 % 20 til <30 ml/min/1,73 m².

Empagliflozin var overlegen i å redusere risikoen for det primære sammensatte endepunktet kardiovaskulær død eller sykehusinnleggelse for hjertesvikt sammenlignet med placebo. Dessuten reduserte empagliflozin risikoen for forekomst av HHF (første gang og tilbakevendende) signifikant, og forsinket fallet i eGFR signifikant (Tabell 12, figur 2).

Tabell 12: Behandlingseffekt for det primære sammensatte endepunktet, dets komponenter og de to viktigste sekundære endepunktene inkludert i det prepesifiserte testhierarkiet

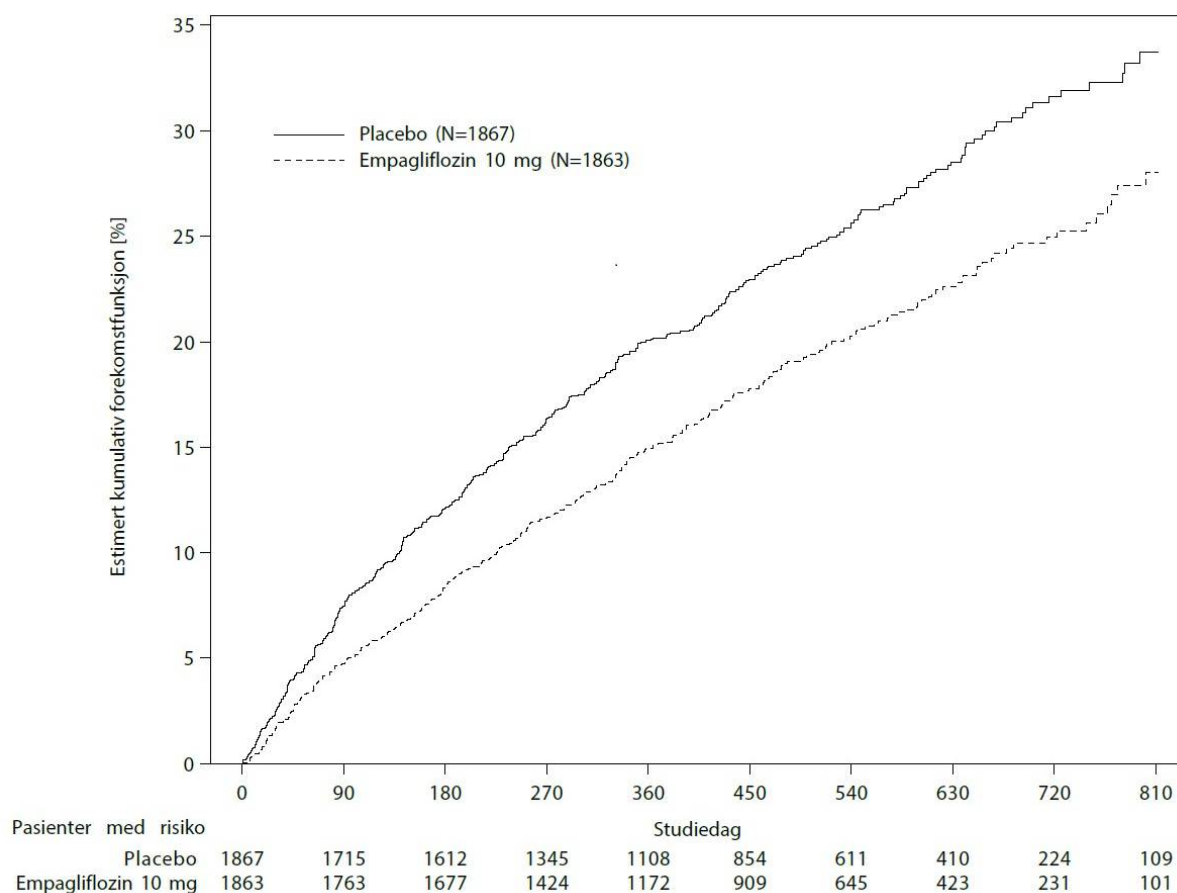
	Placebo	Empagliflozin 10 mg
N	1 867	1 863
Tid til første hendelse av CV-død eller HHF, N (%)	462 (24,7)	361 (19,4)
Hazard ratio vs. placebo (95 % KI)*		0,75 (0,65, 0,86)
p-verdi for superioritet		<0,0001
CV-død, N (%)	202 (10,8)	187 (10,0)
Hazard ratio vs. placebo (95 % KI)		0,92 (0,75, 1,12)
HHF (første hendelse), N (%)	342 (18,3)	246 (13,2)
Hazard ratio vs. placebo (95 % KI)		0,69 (0,59, 0,81)
HHF (første og tilbakevendende), N av hendelser	553	388
Hazard ratio vs. placebo (95 % KI)*		0,70 (0,58, 0,85)
p-verdi		0,0003
eGFR (CKD-EPI)_{cr}-helninggrad**, nedgangshastighet på fall (ml/min/1,73 m²/year)	-2,28	-0,55
Treatment difference vs. placebo (95 % KI)		1,73 (1,10, 2,37)
p-verdi		<0,0001

CV = cardiovascular (kardiovaskulær), HHF = hospitalization for heart failure (sykehusinnleggelse for hjertesvikt), eGFR = Estimated glomerular filtration rate (estimert glomerulær filtrasjonshastighet), CKD EPI = Chronic kidney disease epidemiology collaboration equation

* CV-død og HHF-hendelser ble fastslått av en uavhengig klinisk endepunktskomite og analysert basert på det randomiserte settet.

**eGFR-helningsgraden ble analysert basert på det behandlede settet. Avskjæringen er - 0,95 ml/min/1,73 m² for placebo and -3,02 ml/min/1,73 m² for empagliflozin. Avskjæringen representerer den akutte effekten på eGFR mens helningen representerer den langsiktige effekten.

Figur 2 Tid til første hendelse av bekreftet CV-død eller HHF



Resultatene av det primære sammensatte endepunktet var generelt samsvarende med en hazard ratio (HR) under 1 på tvers av de forhåndsspesifiserte undergruppene, inkludert pasienter med hjertesvikt, med eller uten diabetes mellitus type 2 og med eller uten nedsatt nyrefunksjon (ned til en eGFR på 20 ml/min/1,73 m²).

Empagliflozin hos pasienter med hjertesvikt og bevart ejeksjonsfraksjon

En randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie (EMPEROR-Preserved) ble utført hos 5 988 pasienter med kronisk hjertesvikt (NYHA klasse II-IV) og bevart ejeksjonsfraksjon (LVEF >40 %) for å evaluere effekt og sikkerhet av empagliflozin 10 mg én gang daglig som tillegg til standardbehandling. Det primære endepunktet var tid til første bekreftede hendelse av enten kardiovaskulær død (CV) eller sykehusinnleggelse for hjertesvikt (HHF). Forekomst av bekreftede HHF (første og tilbakevendende) og helningsgraden på endringen i eGFR (CKD-EPI)_{cr} fra baseline ble inkludert i testhierarkiet. Baseline-behandling omfattet ACE-hemmere/angiotensinreseptorblokkere/angiotensinreseptor-neprilysinhemmer (80,7 %), betablokkere (86,3 %), mineralokortikoidreseptorantagonister (37,5 %) og diuretika (86,2 %).

Totalt 2 997 pasienter ble randomisert til empagliflozin 10 mg (placebo: 2 991) og fulgt i median 26,2 måneder. Studiepopulasjonen besto av 55,3 % menn og 44,7 % kvinner med gjennomsnittsalder på 71,9 år (variasjonsbredde: 22–100 år), 43,0 % var 75 år eller eldre. 75,9 % av studiepopulasjonen var hvite, 13,8 % asiatiske og 4,3 % mørkhudede av afrikansk opprinnelse/afroamerikanere. Ved randomisering var 81,5 % av pasientene NYHA-klasse II, 18,1 % var klasse III og 0,3 % var klasse IV. EMPEROR-Perserved-studiepopulasjonen omfattet pasienter med LVEF < 50 % (33,1 %) der LVEF var 50 til < 60 % (34,4 %) og LVEF ≥ 60 % (32,5 %). Ved baseline var gjennomsnittlig

eGFR 60,6 ml/min/1,73 m² og median urinalbumin - kreatinin ratio (UACR) var 21 mg/g. Omtrent halvparten av pasientene (50,1 %) hadde eGFR på ≥ 60 ml/min/1,73 m², 26,1 % 45 til < 60 ml/min/1,73 m², 18,6 % 30 til < 45 ml/min/1,73 m² og 4,9 % 20 til < 30 ml/min/1,73 m².

Empagliflozin var overlegen i å redusere risikoen for det primære sammensatte endepunktet kardiovaskulær død eller sykehusinnleggelse for hjertesvikt sammenlignet med placebo. Dessuten reduserte empagliflozin risikoen for forekomst av HHF (første gang og tilbakevendende) signifikant, og forsinket fallet i eGFR signifikant (Tabell 13, figur 3).

Tabell 13: Behandlingseffekt for det primære sammensatte endepunktet, dets komponenter og de to viktigste sekundære endepunktene inkludert i det prepesifiserte testhierarkiet

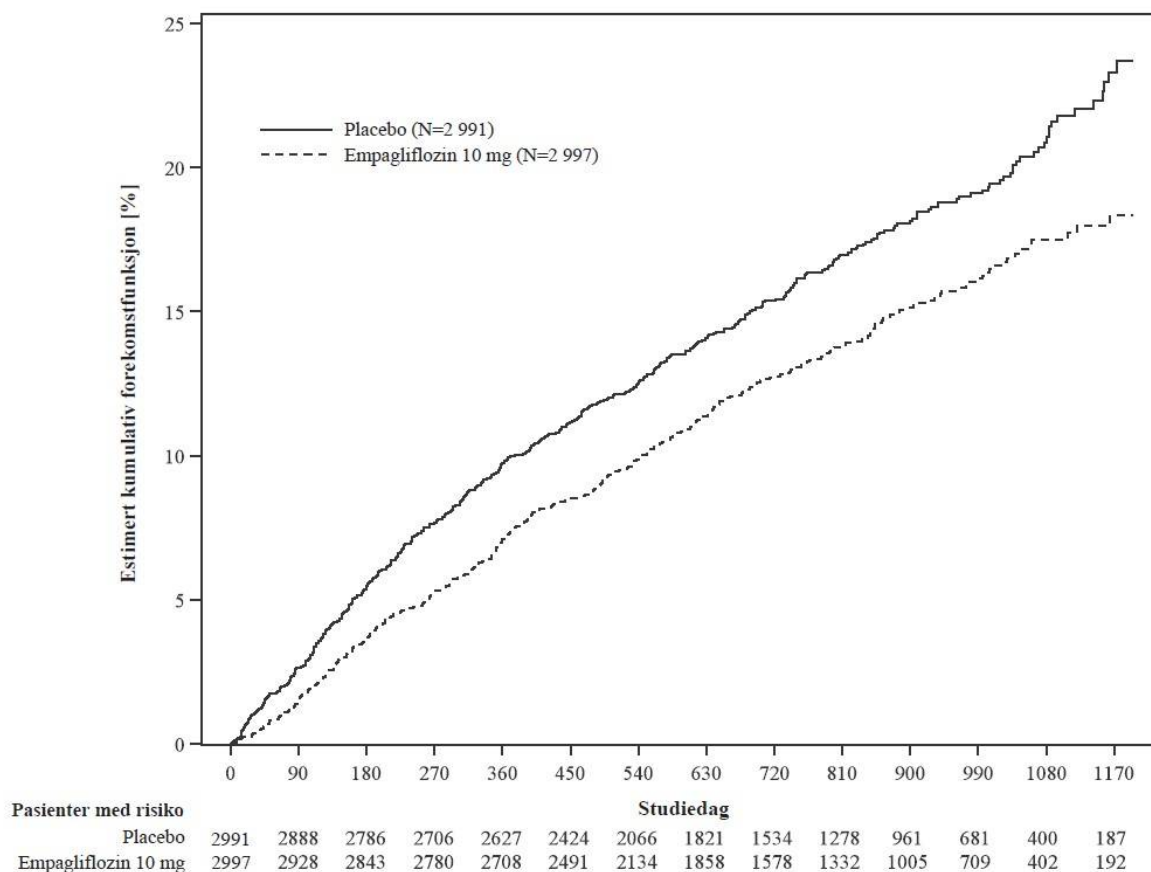
	Placebo	Empagliflozin 10 mg
N	2 991	2 997
Tid til første hendelse av CV-død eller HHF, N (%)	511 (17,1)	415 (13,8)
Hazard ratio vs. placebo (95 % KI)*		0,79 (0,69, 0,90)
p-verdi for superioritet		0,0003
CV-død, N (%)	244 (8,2)	219 (7,3)
Hazard ratio vs. placebo (95 % KI)		0,91 (0,76, 1,09)
HHF (første hendelse), N (%)	352 (11,8)	259 (8,6)
Hazard ratio vs. placebo (95 % KI)		0,71 (0,60, 0,83)
HHF (første og tilbakevendende), N av hendelser	541	407
Hazard ratio vs. placebo (95 % KI)*		0,73 (0,61, 0,88)
p-verdi		0,0009
eGFR (CKD-EPI)cr-helninggrad**, nedgangshastighet på fall (ml/min/1,73 m²/year)	-2,62	-1,25
Treatment difference vs. placebo (95 % KI)		1,36 (1,06, 1,66)
p-verdi		<0,0001

CV = cardiovascular (kardiovaskulær), HHF = hospitalization for heart failure (sykehusinnleggelse for hjertesvikt), eGFR = Estimated glomerular filtration rate (estimert glomerulær filtrasjonshastighet), CKD EPI = Chronic kidney disease epidemiology collaboration equation

* CV-død og HHF-hendelser ble fastslått av en uavhengig klinisk endepunktskomite og analysert basert på det randomiserte settet.

**eGFR-helningsgraden ble analysert basert på det behandlede settet. Avskjæringen er - 0,18 ml/min/1,73 m² for placebo and -3,02 ml/min/1,73 m² for empagliflozin. Avskjæringen representerer den akutte effekten på eGFR mens helningen representerer den langsiktige effekten.

Figur 3 Tid til første hendelse av bekreftet CV-død eller HHF



Resultatene av det primære sammensatte endepunktet var samsvarende på tvers av hver av de forhåndsspesifiserte undergruppene kategorisert som f.eks. LVEF, diabetesstatus eller nyrefunksjon (ned til en eGFR på 20 ml/min/1,73 m²).

Kronisk nyresykdom

En randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie av empagliflozin 10 mg én gang daglig (EMPA-KIDNEY) ble utført hos 6 609 pasienter med kronisk nyresykdom (eGFR ≥ 20 - < 45 ml/min/1,73 m²; eller eGFR ≥ 45 - < 90 ml/min/1,73 m² med urinalbumin til kreatinin-forhold (UACR) på ≥ 200 mg/g) for å vurdere hjerte- og nyrerelaterte utfall som tillegg til standardbehandling. Det primære endepunktet var tid til første forekomst av progresjon av nyresykdom (bevart ≥ 40 % eGFR-nedgang fra randomisering, bevart eGFR < 10 ml/min/1,73 m², terminal nyresykdom eller nyredød) eller kardiovaskulær død. Første forekomst av sykehusinnleggelse for hjertesvikt eller kardiovaskulær død, sykehusinnleggelse av enhver årsak (første og tilbakevendende) og mortalitet av enhver årsak ble inkludert i den bekreftende testingen. Behandling ved baseline omfattet en passende bruk av en RAS-hemmer (85,2 % ACE-hemmer eller angiotensinreseptorblokker).

Totalt 3 304 pasienter ble randomisert til empagliflozin 10 mg (placebo: 3 305) og fulgt i median 24,3 måneder. Studiepopulasjonen besto av 66,8 % menn og 33,2 % kvinner med en gjennomsnittlig alder på 63,3 år (variasjonsbredde: 18-94 år), 23,0 % var 75 år eller eldre. 58,4 % av studiepopulasjonen var hvite, 36,2 % var asiatiske og 4,0 % var svarte/afrikansk-amerikanske.

Ved baseline var gjennomsnittlig eGFR 37,3 ml/min/1,73 m², 21,2 % av pasientene hadde en eGFR på ≥ 45 ml/min, 1,73 m², 44,3 % på 30 til < 45 ml/min/1,73 m² og 34,5 % på < 30 ml/min/1,73 m² inkludert 254 pasienter med en eGFR på < 20 ml/min/1,73 m². Median UACR var 329 mg/g, 20,1 % pasienter hadde en UACR < 30 mg/g, 28,2 % hadde en UACR på 30 til ≤ 300 mg/g og 51,7 % hadde

en UACR på > 300 mg/g; 41,1 % av pasientene hadde en UACR < 200 mg/g. Primære årsaker til kronisk nyresykdom var diabetisk nefropati / diabetisk nyresvikt (31 %), glomerulær sykdom (25 %), hypertensiv/renovaskulær sykdom (22 %) og annet/ukjent (22 %).

Empagliflozin var overlegen i å redusere risikoen for det primære sammensatte endepunktet progresjon av nyresykdom eller kardiovaskulær død sammenlignet med placebo (se tabell 14). Dessuten reduserte empagliflozin risikoen for sykehusinnleggelse av enhver årsak (første og tilbakevendende) signifikant.

Tabell 14: Behandlingseffekt for det primære sammensatte endepunktet, dets komponenter og de to viktigste sekundære endepunktene inkludert i det prepesifiserte testhierarkiet

	Placebo	Empagliflozin 10 mg
N	3 305	3 304
Tid til første forekomst av progresjon av nyresykdom (bevart \geq 40 % eGFR-nedgang fra randomisering, bevart eGFR < 10 ml/min/1,73 m², terminal nyresykdom* (ESKD) eller nyredød) eller KV-død, N (%)	558 (16,9)	432 (13,1)
Hasardratio mot placebo (99,83 % KI)		0,72 (0,59; 0,89)
p-verdi for overlegenhet		<0,0001
Bevart \geq 40 % -nedgang fra randomisering, N (%)	474 (14,3)	359 (10,9)
Hasardratio mot placebo (95 % KI)		0,70 (0,61; 0,81)
p-verdi		<0,0001
ESKD* eller bevart eGFR < 10 ml/min/1,73 m², N (%)	221 (6,7)	157 (4,8)
Hasardratio mot placebo (95 % KI)		0,69 (0,56; 0,84)
p-verdi		0,0003
Nyredød, N (%)**	4 (0,1)	4 (0,1)
Hasardratio mot placebo (95 % KI)		
p-verdi		
KV-død, N (%)	69 (2,1)	59 (1,8)
Hasardratio mot placebo (95 % KI)		0,84 (0,60; 1,19)
p-verdi		0,3366
ESKD eller KV-død, N (%)#	217 (6,6)	163 (4,9)
Hasardratio mot placebo (95 % KI)		0,73 (0,59; 0,89)
p-verdi		0,0023
Forekomst av sykehusinnleggelse av enhver årsak (første og tilbakevendende), N av hendelser	1 895	1 611
Hasardratio mot placebo (99,03 % KI)		0,86 (0,75; 0,98)
p-verdi		0,0025

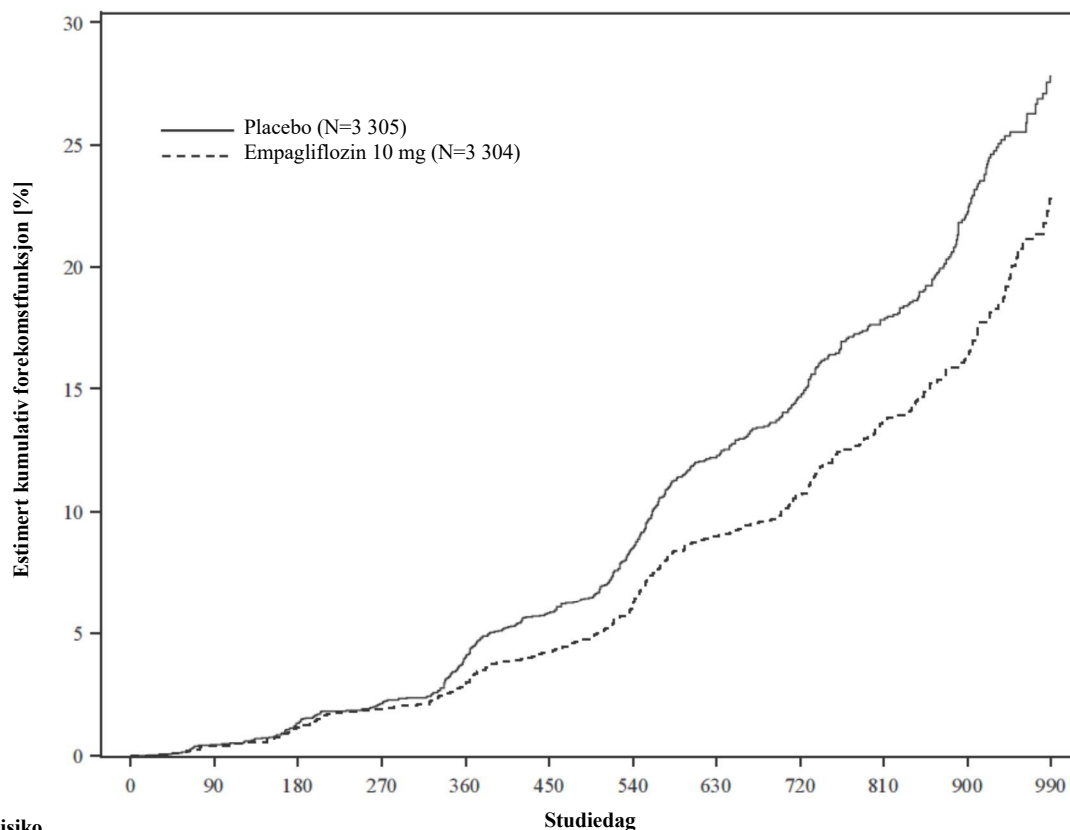
KV = kardiovaskulær, HHF = hospitalisation for heart failure (sykehusinnleggelse for hjertesvikt), eGFR = Estimated glomerular filtration rate (estimert glomerulær filtrasjonshastighet)

* Terminal nyresykdom (ESKD) er definert som initiering av vedlikeholdsdialyse eller nyretransplantasjon.

** Det var for få forekomster av nyredød til å beregne en pålitelig hasardratio.

Forhåndsdefinert som ett av to stoppkriterier i den forhåndsplanlagte interimanalysen.

Figur 4 Tid til første forekomst av progresjon av nyresykdom eller supplerende KV-død, estimert kumulativ forekomstfunksjon

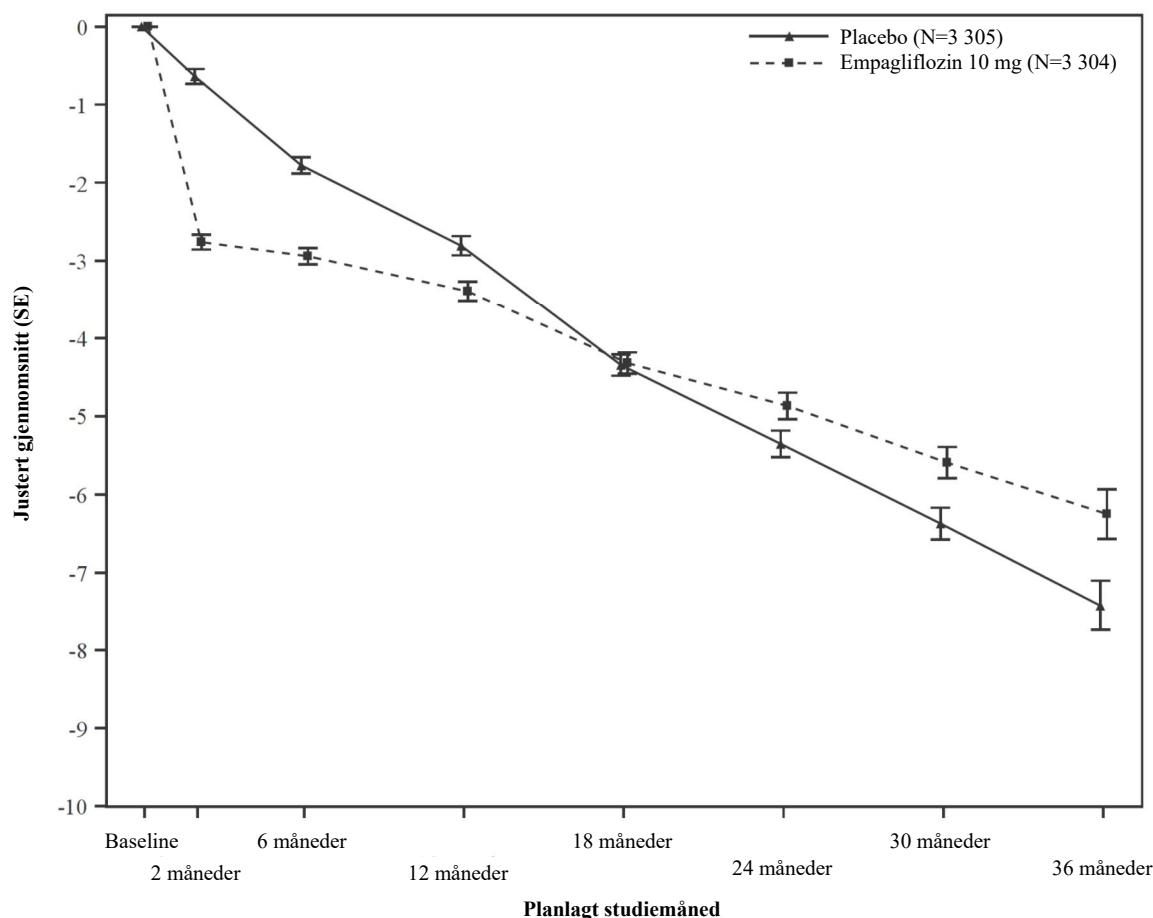


Pasienter med risiko	Studiedag											
	0	90	180	270	360	450	540	630	720	810	900	990
Placebo	3305	3290	3256	3220	3146	2885	2361	1804	1562	1203	681	283
Empagliflozin 10 mg	3304	3289	3256	3220	3176	2926	2398	1851	1610	1255	726	295

Resultatene av det primære sammensatte endepunktet var generelt samsvarende på tvers av hver av de forhåndsspesifiserte undergruppene, inkludert eGFR-kategorier, underliggende årsaker til nyresykdom, diabetesstatus eller samtidig bruk av RAS-hemmere. Pasienter med høye nivåer av albuminuri viste større nytte av behandlingen.

Under behandling var eGFR-nedgangen over tid langsommere i empagliflozingruppen sammenlignet med placebogruppen (se figur 5). Empagliflozin bremset den årlige raten av eGFR-nedgang sammenlignet med placebo med 1,37 ml/min/1,73 m²/år (95 % KI 1,16; 1,59), basert på en forhåndsspesifisert analyse av alle eGFR-målinger tatt fra 2-månedersbesøket til siste oppfølgingsbesøk. Pasienter som ble behandlet med empagliflozin, opplevde et innledende fall i eGFR som returnerte mot baseline etter behandlingen ble avsluttet, som demonstrert i flere av empagliflozin-studiene, noe som støtter at hemodynamiske endringer spiller en rolle i de akutte virkningene av empagliflozin på eGFR.

Figur 5 Endring i eGFR over tid*



*Resultater for eGFR (CKD-EPI) (ml/min/1,73m²) MMRM over tid – randomisert sett.

Pediatrik populasjon

Diabetes mellitus type 2

Den kliniske effekten og sikkerheten av empagliflozin (10 mg med en mulig doseøkning til 25 mg) og linagliptin (5 mg) én gang daglig er undersøkt hos barn og ungdom fra 10 til 17 år med diabetes mellitus type 2 i en placebokontrollert studie (DINAMO) over 26 uker, med en sikkerhetsforlenget behandlingsperiode på opptil 52 uker. I tillegg til diett og trening inkluderte bakgrunnsterapier metformin (51 %), en kombinasjon av metformin og insulin (40,1 %), insulin (3,2 %) eller ingen (5,7 %).

Den justerte endringen i gjennomsnitt av HbA1c i uke 26 mellom empagliflozin (N = 52) og placebo (N = 53) på -0,84 % var klinisk betydningsfull og statistisk signifikant (95 % KI -1,50, -0,19; p = 0,0116). I tillegg resulterte behandling med empagliflozin versus placebo i en klinisk betydningsfull justert endring i gjennomsnitt av FPG på -35,2 mg/dl (95 % KI -58,6, -11,7) [-1,95 mmol/l (-3,25, -0,65)].

Hjertesvikt og kronisk nyresykdom

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Jardiance i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved hjertesvikt og ved behandling av kronisk nyresykdom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Farmakokinetikken til empagliflozin er nøye beskrevet hos friske frivillige og pasienter med diabetes type 2. Etter oral administrering ble empagliflozin raskt absorbert og maksimal plasmakonsentrasjon forekom ved en median t_{max} på 1,5 timer etter inntak. Deretter sank plasmakonsentrasjonen på en bifasisk måte med en rask distribusjonsfase og en relativt langsom terminalfase. Steady state gjennomsnittlig AUC og C_{max} i plasma var 1 870 nmol.t/l og 259 nmol/l med empagliflozin 10 mg og 4 740 nmol.t/l og 687 nmol/l med empagliflozin 25 mg én gang daglig. Systemisk eksponering av empagliflozin økte på en doseproporsjonal måte. Empagliflozins parametere for enkeltdose og steady state farmakokinetikk var de samme, noe som antyder en lineær farmakokinetikk med hensyn til tid. Det var ingen kliniske relevante forskjeller i farmakokinetikken til empagliflozin mellom friske frivillige og pasienter med diabetes type 2.

Administrering av empagliflozin 25 mg etter inntak av et fettrikt og kaloririkt måltid førte til litt lavere eksponering; AUC sank med omtrent 16 % og C_{max} med omtrent 37 % sammenlignet med fastende tilstand. Den observerte effekten av mat på farmakokinetikken til empagliflozin ble ikke ansett som klinisk relevant og empagliflozin kan administreres med eller uten mat.

Distribusjon

Basert på den farmakokinetiske analysen ble tilsynelatende distribusjonsvolum ved steady state, beregnet til 73,8 l. Etter administrering av en oral oppløsning med [^{14}C]-empagliflozin til friske frivillige, var fordelingen til røde blodceller omtrent 37 % og plasmaproteinbinding 86 %.

Biotransformasjon

Ingen større metabolitter av empagliflozin ble påvist i humant plasma, de mest hyppige metabolittene var tre glukuronidkonjugater (2-, 3-, og 6-O glukuronid). Systemisk eksponering av hver metabolitt var lavere enn 10 % av totalt legemiddelrelatert materiale. *In vitro*-studier tydet på at empagliflozin hos mennesker, primært metaboliseres gjennom glukuronidering av uridin 5'-difosfat-glukuronsyltransferasene UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 og UGT1A9.

Eliminasjon

Den tilsynelatende terminale eliminasjonshalveringstiden for empagliflozin ble beregnet til 12,4 timer og tilsynelatende clearance var 10,6 l/timer, basert på den farmakokinetiske analysen. Inter-individ- og restvariasjoner for clearance av empagliflozin var henholdsvis 39,1 % og 35,8 %. Med én daglig dose ble steady state plasmakonsentrasjon av empagliflozin nådd med den femte dosen. Det ble observert opptil 22 % akkumulering ved steady state, med hensyn til AUC i plasma, noe som var overensstemmende med halveringstiden. Etter administrering av en oral oppløsning med [^{14}C] empagliflozin til friske frivillige, ble omtrent 96 % av den legemiddelrelaterte radioaktiviteten eliminert i feces (41 %) eller urin (54 %). Hoveddelen av legemiddelrelatert radioaktivitet som ble funnet i feces var uendret substans og omtrent halvparten av legemiddelrelatert radioaktivitet funnet i urin var uendret substans.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 - < 90 ml/min/1,73 m²) og pasienter med nyresvikt/terminal nyresykdom (ESKD), økte AUC av empagliflozin med henholdsvis omtrent 18 %, 20 %, 66 %, og 48 %, sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Maksimalt plasmanivå av empagliflozin var omtrent det samme hos personer med moderat nedsatt nyrefunksjon og nyresvikt/ESKD som hos personer med normal nyrefunksjon. Maksimalt plasmanivå av empagliflozin var stort sett 20 % høyere hos pasienter med lett og alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Den

populasjonsfarmakokinetiske analysen viste at tilsynelatende oral clearance av empagliflozin ble redusert med en reduksjon av eGFR, noe som førte til en økning i legemiddeleksponeringen.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon i henhold til Child-Pugh klassifisering, økte AUC av empagliflozin med henholdsvis omtrent 23 %, 47 % og 75 % og C_{max} med omtrent 4 %, 23 % og 48 %, sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon.

Kroppsmasseindeks

Kroppsmasseindeks hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til empagliflozin basert på den populasjonsfarmakokinetiske analysen. I denne analysen ble AUC beregnet å være 5,82 %, 10,4 % og 17,3 % lavere hos personer med en BMI på henholdsvis 30, 35 og 45 kg/m², sammenlignet med personer med en kroppsmasseindeks på 25 kg/m².

Kjønn

Kjønn hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til empagliflozin basert på den populasjonsfarmakokinetiske analysen.

Rase

I den populasjonsfarmakokinetiske analysen ble AUC beregnet til å være 13,5 % høyere hos asiater med en kroppsmasseindeks på 25 kg/m², sammenlignet med ikke-asiater med en kroppsmasseindeks på 25 kg/m².

Eldre

Alder hadde ingen klinisk relevant påvirkning på farmakokinetikken til empagliflozin basert på den populasjonsfarmakokinetiske analysen.

Pediatrik populasjon

En pediatrik fase 1-studie undersøkte farmakokinetikken og farmakodynamikken til empagliflozin (5 mg, 10 mg og 25 mg) hos barn og ungdom ≥ 10 til < 18 år med type 2-diabetes mellitus. De observerte farmakokinetiske og farmakodynamiske responsene var de samme som ble funnet hos voksne forsøkspersoner.

En pediatrik fase 3-studie undersøkte farmakokinetikken og farmakodynamikken (HbA1c-endring fra baseline) ved behandling med empagliflozin 10 mg med en mulig doseøkning til 25 mg hos barn og ungdom 10 til 17 år med type 2-diabetes mellitus. Det observerte eksponering-respons-forholdet var totalt sett sammenlignbart hos voksne og barn og ungdom. Oral dosering av empagliflozin resulterte i en eksponering innenfor området observert hos voksne pasienter.

De observerte geometriske gjennomsnittlige bunnkonsentrasjonene og geometriske gjennomsnittskonsentrasjonene 1,5 timer etter administrering ved steady state var 26,6 nmol/l og 308 nmol/l med empagliflozin 10 mg én gang daglig og 67,0 nmol/l og 525 nmol/l med empagliflozin 25 mg én gang daglig.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet, fertilitet og tidlig embryoutvikling.

I langtids toksisitetsstudier på gnagere og hunder, ble det observert tegn på toksisitet ved eksponering større enn eller lik 10 ganger den kliniske dosen med empagliflozin. Det meste av toksisiteten samsvarte med sekundær farmakologi relatert til glukosetap i urin og ubalanse i elektrolytter, inkludert redusert kroppsvekt og kroppsfett, økt matinntak, diaré, dehydrering, redusert serumglukose og økning i andre serumparametere som reflekterer økt proteinmetabolisme og glukoneogenese, endringer i urin som polyuri og glukosuri, og mikroskopiske endringer inkludert mineralisering i nyrer og noen bløtvev og vaskulære vev. Mikroskopisk bevis på effekten av overdreven farmakologi på nyren, som ble observert hos noen arter, inkluderte tubulær dilatasjon og tubulær og bekken-mineralisering ved omtrent 4 ganger den kliniske AUC-eksponeringen av empagliflozin forbundet med dosen på 25 mg.

Empagliflozin er ikke gentoksisk.

I en toårig karsinogenitetsstudie økte ikke empagliflozin forekomsten av tumorer hos hannrotter opptil den høyeste dosen på 700 mg/kg/dag, noe som tilsvarer omtrent 72 ganger den maksimale kliniske AUC-eksponeringen av empagliflozin. Hos hannrotter ble det observert behandlingsrelaterte godartede vaskulære proliferative lesjoner (hemangiomer) på den mesenteriske lymfeknuten ved de høyeste dosene, men ikke ved 300 mg/kg/dag, noe som tilsvarer omtrent 26 ganger den maksimale kliniske eksponeringen for empagliflozin. Interstitielle celledumorer i testiklene ble observert med en høyere forekomst hos rotter ved 300 mg/kg/dag og over, men ikke ved 100 mg/kg/dag, noe som tilsvarer omtrent 18 ganger den maksimale kliniske eksponeringen for empagliflozin. Begge tumortyper er vanlige hos rotter og er mest sannsynlig ikke relevant hos mennesker.

Empagliflozin økte ikke forekomsten av tumorer hos hannrotter ved doser på opptil 1 000 mg/kg/dag, noe som tilsvarer omtrent 62 ganger den maksimale kliniske eksponeringen av empagliflozin. Empagliflozin induerte nyretumorer hos hannmus ved 1 000 mg/kg/dag, men ikke ved 300 mg/kg/dag, noe som tilsvarer omtrent 11 ganger den maksimale kliniske eksponeringen for empagliflozin. Dannelsen av disse tumorene avhenger av den naturlige predisposisjonen hos hannmus for nyrepatologi og en metabolsisme som ikke gjenspeiles hos mennesker. Nyretumorene hos hannmus er ikke ansett som relevant for mennesker.

Ved eksponeringer, langt over terapeutiske doser hos mennesker, hadde empagliflozin ingen negativ effekt på fertilitet eller tidlig embryoutvikling. Empagliflozin administrert i løpet av organogenesen var ikke teratogent. Kun ved maternale toksiske doser, forårsaket empagliflozin også bøyde ekstremitetsben hos rotter og økt embryoføtal tap hos kaniner.

I pre- og postnatale toksisitetstudier med rotter ble redusert vektøkning sett hos avkommet ved maternal eksponering på omtrent 4 ganger den maksimale kliniske eksponeringen overfor empagliflozin. Det ble ikke sett en slik effekt ved systemisk eksponering lik den maksimale kliniske eksponeringen overfor empagliflozin. Relevansen av dette funnet i forhold til mennesker er usikker.

I en toksisitetstudie hos juvenile rotter, med administrering av empagliflozin fra postnatal dag 21 til postnatal dag 90, ble ikke-skadelig, minimal til mild renal tubular og pelvisk dilatasjon kun observert ved 100 mg/kg/dag, som tilsvarer omtrent 11 ganger maksimal klinisk dose på 25 mg. Disse funnene var fraværende etter en 13 ukers periode uten legemiddel.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose
Hydroksypropylcellulose
Krysskarmellosenatrium
Silika, vannfri kolloidal
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Hypromellose
Titandioksid (E171)
Talkum
Makrogol (400)
Gult jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/aluminium perforerte endoseblistere.

Pakningsstørrelser 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 og 100 x 1 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel eller avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Jardiance 10 mg tablett, filmdrasjert

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 tablett, filmdrasjert

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første godkjenning: 22. mai 2014

Dato for siste fornyelse: 14. februar 2019

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19441
Hellas

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Tyskland

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Frankrike

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringsystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Jardiance 10 mg filmdrasjerte tabletter
empagliflozin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 10 mg empagliflozin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose, se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Jardiance 10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blisterpakning (perforert)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Jardiance 10 mg tabletter
empagliflozin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Jardiance 25 mg filmdrasjerte tabletter
empagliflozin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 25 mg empagliflozin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose, se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Jardiance 25 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blisterpakning (perforert)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Jardiance 25 mg tabletter
empagliflozin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Jardiance 10 mg tablett, filmdrasjert

Jardiance 25 mg tablett, filmdrasjert

empagliflozin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Jardiance er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Jardiance
3. Hvordan du bruker Jardiance
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Jardiance
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Jardiance er og hva det brukes mot

Hva Jardiance er

Jardiance inneholder virkestoffet empagliflozin.

Jardiance tilhører en gruppe legemidler som kalles natriumglukose-kotransportør 2-hemmere (SGLT2).

Hva Jardiance brukes mot

Diabetes mellitus type 2

- Jardiance brukes til å behandle diabetes type 2 hos voksne og barn i alderen 10 år og eldre, som ikke kan kontrolleres med diett og fysisk aktivitet alene.
- Jardiance kan brukes uten andre legemidler hos pasienter som ikke kan ta metformin (et annet legemiddel mot diabetes).
- Jardiance kan også brukes sammen med andre legemidler til behandling av diabetes. Dette kan være legemidler som tas gjennom munnen eller som gis ved injeksjon, slik som insulin.

Jardiance virker ved å blokkere et protein i nyrene kalt SGLT2-protein. Dette sørger for at blodsukker (glukose) fjernes gjennom urinen. Jardiance reduserer dermed mengden av sukker i blodet.

Dette legemidlet kan også bidra til å forhindre hjertesykdom hos pasienter med diabetes mellitus type 2.

Det er viktig at du fortsetter med dietten og den fysiske aktiviteten slik som lege, apotek eller sykepleier har fortalt deg.

Hjertesvikt

- Jardiance brukes til å behandle hjertesvikt hos voksne pasienter med symptomer som følge av nedsatt hjertefunksjon.

Kronisk nyresykdom

- Jardiance brukes til å behandle kronisk nyresykdom hos voksne pasienter.

Hva er diabetes type 2?

Diabetes type 2 er en sykdom som både kan være arvelig og kan være relatert til livsstil. Hvis du har diabetes type 2, lager ikke bukspyttkjertelen din nok insulin til å kontrollere glukosenivået i blodet ditt, og kroppen din klarer ikke å bruke sitt eget insulin effektivt. Dette fører til høyt glukosenivå i blodet ditt, noe som kan føre til medisinske problemer som hjertesykdom, nyresykdom, blindhet og dårlig sirkulasjon i bena.

Hva er hjertesvikt?

Hjertesvikt forekommer når hjertet er for svakt eller stivt og ikke virker som det skal. Dette kan føre til alvorlige helseproblemer og behov for sykehusinnleggelse. De vanligste symptomene på hjertesvikt er en følelse av å være andpusten, sliten eller veldig sliten hele tiden og hevelse i anklene.

Jardiance bidrar til å beskytte hjertet mot å bli svakere og forbedrer symptomene.

Hva er kronisk nyresykdom?

Kronisk nyresykdom er en langvarig sykdom. Det kan være forårsaket av andre sykdommer som diabetes og høyt blodtrykk eller til og med at ditt eget immunforsvar angriper nyrene. Når du har kronisk nyresykdom, mister nyrene gradvis evnen til å rense og filtrere blodet ordentlig. Det kan føre til alvorlige helseproblemer som hovne bein, hjertesvikt eller behov for sykehusinnleggelse.

Jardiance bidrar til å beskytte nyrene fra å miste funksjonen sin.

2. Hva du må vite før du bruker Jardiance

Bruk ikke Jardiance

- dersom du er allergisk overfor empagliflozin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller nærmeste sykehus umiddelbart:

Ketoacidose

- dersom du opplever raskt vekttap, kvalme eller oppkast, magesmerter, overdreven tørste, rask og dyp pust, forvirring, unormal søvnighet eller tretthet (fatigue), søtlig lukt fra pusten, en søt eller metallisk smak i munnen eller unormal lukt fra urinen eller svetten din, må du umiddelbart kontakte lege eller nærmeste sykehus. Disse symptomene kan være et tegn på ketoacidose – en alvorlig, og noen ganger livstruende tilstand du kan få på grunn av forhøyede nivåer av ketonlegemer i urinen eller blodet ditt, noe som påvises i tester. Risikoen for å utvikle ketoacidose kan være forhøyet ved langvarig faste, høyt alkoholinntak, dehydrering, brå reduksjon i insulindosen, eller økt insulinbehov på grunn av større operasjoner eller alvorlig sykdom

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker dette legemidlet og under behandling:

- dersom du har diabetes type 1. Denne typen starter som regel når du er ung og kjennetegnes ved at kroppen din ikke produserer insulin. Du skal ikke ta Jardiance dersom du har diabetes type 1.
- dersom du har alvorlige nyreproblemer – det kan hende legen begrenser dosen din til 10 mg én gang daglig eller ber deg om å prøve et annet legemiddel (se også avsnitt 3 – «Hvordan du bruker Jardiance»).
- dersom du har alvorlige leverproblemer - det kan hende legen din ber deg prøve et annet legemiddel.
- dersom du står i fare for å bli dehydrert, for eksempel:
 - dersom du kaster opp, har diaré eller feber, eller hvis du ikke er i stand til å spise eller drikke

- dersom du tar legemidler som øker urinproduksjonen (diuretika) eller senker blodtrykket
- dersom du er 75 år eller eldre

Mulige kjennetegn er beskrevet i avsnitt 4 under «dehydrering». Det kan hende legen din ber deg slutte med Jardiance til du blir bedre for å forhindre for stort væsketap. Spør om måter du kan forhindre dehydrering på.

- dersom du har en alvorlig infeksjon i nyrene eller urinveiene med feber. Det kan hende legen din ber deg slutte med Jardiance til du blir bedre.

Kontakt legen din umiddelbart dersom du får en kombinasjon av symptomer på smerte, ømhet, rødhet, eller hevelse i underlivet eller i området mellom kjønnsorganet og endetarmsåpningen, sammen med feber eller generell sykdomsfølelse. Disse symptomene kan være et tegn på en veldig sjelden, men alvorlig eller til og med livstruende infeksjon som kalles nekrotiserende fasciitt i perineum eller Fourniers gangren som ødelegger vevet under huden og må behandles umiddelbart.

Fotpleie

Som for alle diabetespasienter er det viktig at du undersøker føttene dine regelmessig og følger alle rådene om fotpleie som du har fått av helsepersonell.

Nyrefunksjon

Nyrene dine bør kontrolleres før du begynner å ta dette legemidlet, og mens du tar det.

Uringlukose

På grunn av virkemåten til dette legemidlet vil urinen din teste positivt for sukker mens du tar dette legemidlet.

Barn og ungdom

Jardiance kan brukes til barn i alderen 10 år og eldre for behandling av diabetes type 2. Ingen data er tilgjengelig for barn under 10 år.

Jardiance anbefales ikke til barn og ungdom under 18 år for behandling av hjertesvikt eller for behandling av kronisk nyresykdom, fordi det ikke er undersøkt hos disse pasientene.

Andre legemidler og Jardiance

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det er viktig å informere legen din:

- dersom du tar legemidler som øker urinproduksjonen (diuretika). Det kan hende legen din ber deg slutte med Jardiance. Mulige kjennetegn på at du mister for mye væske fra kroppen er beskrevet i avsnitt 4.
- dersom du tar andre legemidler som reduserer sukkermengden i blodet, som insulin eller et sulfonylureapreparat. Det kan hende legen din vil redusere dosen av de andre legemidlene for å hindre at blodsukkeret ditt blir for lavt (hypoglykemi).
- dersom du tar litium da Jardiance kan redusere mengden litium i blodet ditt.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Ikke bruk Jardiance hvis du er gravid. Det er ikke kjent om Jardiance er skadelig for det ufødte barnet. Ikke bruk Jardiance hvis du ammer. Det er ikke kjent om Jardiance går over i morsmelk hos mennesker.

Kjøring og bruk av maskiner

Jardiance har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Bruk av dette legemidlet i kombinasjon med legemidler som kalles sulfonylurea eller med insulin kan forårsake for lavt blodsukker (hypoglykemi), som kan gi symptomer som skjelving, svetting og

synsforstyrrelser, og kan påvirke evnen din til å kjøre bil og bruke maskiner. Ikke kjør bil eller bruk verktøy eller maskiner hvis du føler deg svimmel mens du tar Jardiance.

Jardiance inneholder laktose

Jardiance inneholder laktose (melkesukker). Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor visse sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Jardiance inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Jardiance

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

- Den anbefalte dosen med Jardiance er én 10 mg tablett én gang daglig. Hvis du har diabetes mellitus type 2, vil legen din avgjøre om dosen din skal økes til 25 mg én gang daglig ved behov for å bidra til å kontrollere blodsukkeret ditt.
- Det kan hende legen din begrenser dosen til 10 mg én gang daglig hvis du har problemer med nyrene.
- Legen din vil forskrive den styrken som er riktig for deg. Du må ikke forandre dosen med mindre legen din har bedt deg gjøre det.

Slik tar du dette legemidlet

- Svelg tablettene hel med vann.
- Du kan ta tablettene med eller uten mat.
- Du kan ta tablettene når som helst på dagen, men prøv å ta den til samme tid hver dag. Dette vil hjelpe deg til å huske på å ta den.

Hvis du har diabetes mellitus type 2, kan legen din forskrive Jardiance sammen med et annet legemiddel mot diabetes. Husk å ta alle legemidlene som anbefalt av legen for å oppnå best resultat for din helse.

Passende diett og fysisk aktivitet hjelper kroppen din til å bruke blodsukkeret bedre. Det er viktig at du fortsetter med den dietten og fysiske aktiviteten som legen din har anbefalt mens du bruker Jardiance.

Dersom du tar for mye av Jardiance

Rådfør deg med lege, eller oppsøk sykehus, dersom du tar for mye av Jardiance. Ta med deg legemiddelpakningen.

Dersom du har glemt å ta Jardiance

Hva du skal gjøre dersom du har glemt å ta tablettene avhenger av hvor lenge det er til du skal ta neste dose.

- Dersom det er 12 timer eller mer til din neste dose, kan du ta Jardiance så snart du husker det. Ta deretter den neste dosen til vanlig tid.
- Dersom det er mindre enn 12 timer til din neste dose, kan du hoppe over den glemte dosen. Ta deretter den neste dosen til vanlig tid.
- Du skal ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Jardiance

Ikke avbryt behandlingen med Jardiance før du har rådført deg med legen din. Dersom du har diabetes mellitus type 2, kan blodsukkeret ditt stige når du avbryter behandlingen med Jardiance.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt lege eller nærmeste sykehus umiddelbart dersom du opplever noen av de følgende bivirkningene:

Alvorlig allergisk reaksjon, mindre vanlig (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

Mulige tegn på alvorlig allergisk reaksjon kan inkludere:

- hevelse i ansiktet, lepper, munn, tunge eller svelg som kan gjøre det vanskelig å puste eller svelge

Ketoacidose, mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

Dette er tegn på ketoacidose (se også pkt. 2 «Advarsler og forsiktighetsregler»):

- forhøyede nivåer av ketonlegemer i urinen eller blodet
- raskt vekttap
- kvalme eller oppkast
- magesmerter
- overdreven tørste
- rask og dyp pust
- forvirring
- unormal søvnighet eller tretthet (fatigue)
- søtlig lukt fra pusten, søt eller metallisk smak i munnen eller unormal lukt fra urinen eller svetten din

Dette kan oppstå uavhengig av blodglukosenivået. Legen din kan bestemme seg for å midlertidig eller permanent stoppe behandlingen din med Jardiance.

Kontakt legen din så snart som mulig hvis du merker følgende bivirkninger:

Lavt blodsukker (hypoglykemi), svært vanlig (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer)

Dersom du tar Jardiance sammen med et annet legemiddel som kan forårsake lavt blodsukker, som et sulfonyleureapreparat eller insulin, er det større risiko for at du får lavt blodsukker. Tegn på lavt blodsukker kan være:

- skjelving, svetting, angstfølelse eller forvirring, rask hjerterytme
- kraftig sultfølelse, hodepine

Legen din vil fortelle deg om hvordan du skal behandle lavt blodsukker og hva du skal gjøre hvis du opplever noen av symptomene ovenfor. Dersom du har symptomer på lavt blodsukker, spis glukosetabletter, en sukkerholdig matbit eller drikk fruktjuice. Mål blodsukkeret ditt hvis mulig, og hvil.

Urinveisinfeksjon, vanlig (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

Tegn på urinveisinfeksjon er:

- brennende følelse ved vannlating
- urin som ser grumsete ut
- smerter i bekkenet eller midtre del av ryggen (ved infeksjon i nyrene)

Tegn som økt trang til vannlating eller hyppigere vannlating kan skyldes måten Jardiance virker på, men det kan også være tegn på en urinveisinfeksjon. Hvis du merker en økning i slike symptomer, bør du også ta kontakt med legen din.

Dehydrering, svært vanlig (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer)

Tegn på dehydrering er ikke spesifikke, men kan omfatte:

- uvanlig tørste

- ørhet eller svimmelhet når man reiser seg
- besvimelse eller tap av bevissthet

Andre bivirkninger ved bruk av Jardiance:

Vanlige

- soppinfeksjon i underlivet (trøske)
- mer urin enn normalt eller behov for oftere vannlating
- kløe
- utslett eller rød hud – som kan være kløende og medføre hevelse, væsking eller blemmer
- tørste
- blodprøver kan vise en økning i fettinnhold (kolesterol) i blodet
- forstoppelse

Mindre vanlige

- elveblest
- besvær eller smerte ved tømming av blæren
- blodprøver kan vise en reduksjon i nyrefunksjonen (kreatinin eller urinstoff)
- blodprøver kan vise økning av andel røde blodlegemer i blodet (hematokrit)

Sjeldne

- nekrotiserende fasciitt av perineum eller Fourniers gangren. Dette er en alvorlig infeksjon i bløtvevet i kjønnsorganene, eller i området mellom kjønnsorganet og endetarmsåpningen.

Svært sjeldne

- betennelse i nyrene (tubulointerstitiell nefritt)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Jardiance

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisteret og esken etter ”EXP”. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at pakningen er skadet eller har tegn på å ha vært åpnet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Jardiance

- Virkestoff er empagliflozin.
 - Hver tablett inneholder 10 mg eller 25 mg empagliflozin.

- Andre innholdsstoffer er:
 - tablettkjerne: laktosemonohydrat (se slutten av avsnitt 2 under «Jardiance inneholder laktose»), mikrokrySTALLinsk cellulose, hydroksypropylcellulose, krysskarmellosenatrium (se slutten av avsnitt 2 under «Jardiance inneholder natrium»), vannfri kolloidal silika, magnesiumstearat
 - filmdrasjering: hypromellose, titandioksid (E171), talk, makrogol (400), gult jernoksid (E172)

Hvordan Jardiance ser ut og innholdet i pakningen

Jardiance 10 mg filmdrasjerte tabletter er runde, lysegule og bikonvekse med skråkant. ”S10” er trykket på én side og Boehringer Ingelheim logoen på den andre siden. Tablettene er 9,1 mm i diameter.

Jardiance 25 mg filmdrasjerte tabletter er ovale, lysegule og bikonvekse. ”S25” trykket på én side og Boehringer Ingelheim logoen på den andre siden. Tablettene er 11,1 mm lange og 5,6 mm brede.

Jardiance tablettene er tilgjengelige i perforerte PVC/aluminium endoseblistere. Pakningsstørrelsene er 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 og 100 x 1 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i ditt land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.
 5th km Paiania – Markopoulo
 Koropi Attiki, 19441
 Hellas

Rottendorf Pharma GmbH
 Ostfelder Strasse 51 – 61
 59320 Ennigerloh
 Tyskland

Boehringer Ingelheim France
 100-104 Avenue de France
 75013 Paris
 Frankrike

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

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

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

France

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Hrvatska

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

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

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

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

Polska

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

Portugal

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

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.