

PRODUKTRESUMÉ

for

Jardiance® 10 mg filmovertrukne tabletter
Jardiance® 25 mg filmovertrukne tabletter

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Jardiance® 10 mg filmovertrukne tabletter
Jardiance® 25 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Jardiance 10 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 10 mg empagliflozin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder lactosemonohydrat svarende til 154,3 mg lactose, vandfri.

Jardiance 25 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 25 mg empagliflozin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder lactosemonohydrat svarende til 107,4 mg lactose, vandfri.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet.

Jardiance 10 mg filmovertrukne tabletter

Rund, gullig, bikonveks, filmovertrukken tablet med affaset kant og præget med "S10" på den ene side og Boehringer Ingelheims logo på den anden (tabletdiameter: 9,1 mm).

Jardiance 25 mg filmovertrukne tabletter

Oval, gullig, bikonveks filmovertrukken tablet præget med "S25" på den ene side og Boehringer Ingelheims logo på den anden (tabletlængde: 11,1 mm, tabletbredde: 5,6 mm).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Jardiance er indiceret til behandling af voksne med utilstrækkeligt kontrolleret type 2-diabetes mellitus som supplement til diæt og motion

- som monoterapi, når metformin betragtes som uhensigtsmæssigt på grund af intolerans
- som supplement til andre antidiabetika

For studieresultater vedrørende kombinationer, effekt på glykæmisk kontrol og kardiovaskulære hændelser samt studiepopulationer, se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den normale startdosis er 10 mg empagliflozin én gang daglig til monoterapi og i kombination med andre antidiabetika. Dosis kan øges til 25 mg en gang daglig hos patienter, der tåler empagliflozin 10 mg én gang daglig og som har en eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² og har behov for bedre glykæmisk kontrol. Den højeste daglige dosis er 25 mg (se nedenfor og pkt. 4.4).

Når empagliflozin anvendes i kombination med et sulfonylurinstof eller med insulin, kan en lavere dosis af sulfonylurinstof eller insulin overvejes for at reducere risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.5 og 4.8).

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Den glykæmiske virkning af empagliflozin afhænger af patientens nyrefunktion, hvilket skyldes lægemidlets virkningsmekanisme. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl ≥ 60 ml/min.

Empagliflozin bør ikke initieres hos patienter med en eGFR < 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl < 60 ml/min. Hos patienter hvis eGFR vedvarende falder under 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl under 60 ml/min, bør dosis justeres til eller vedligeholdes på 10 mg en gang daglig. Empagliflozin bør seponeres, hvis eGFR vedvarende ligger på under 45 ml/min/1,73 m² eller CrCl vedvarende ligger under 45 ml/min (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Patienter med terminal nyresygdom (ESRD) eller patienter, der er i dialyse, bør ikke anvende empagliflozin, da det ikke forventes at virke hos disse patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig ved nedsat leverfunktion. Ved svær nedsat leverfunktion er eksponeringen for empagliflozin forhøjet. Den kliniske erfaring ved svær nedsat leverfunktion er begrænset, og anvendelse kan derfor ikke anbefales hos denne population (se pkt. 5.2).

Ældre

Dosisjustering anbefales ikke. Hos patienter på 75 år og derover, skal en forhøjet risiko for volumendepletering tages i betragtning (se pkt. 4.4 og 4.8). Er patienten 85 år og derover, er den kliniske erfaring begrænset og behandling med empagliflozin kan ikke anbefales (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Empagliflozin bør ikke anvendes til børn og unge p.g.a. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning.

Administration

Tabletterne kan tages med eller uden mad og synkes hele med vand. Glemte doser bør tages, når patienten kommer i tanker om dette. En dobbeltdosis må ikke tages på samme dag.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Jardiance bør ikke anvendes til patienter med type 1-diabetes eller til behandling af diabetisk ketoacidose.

Diabetisk ketoacidose

Der er rapporteret om sjældne tilfælde af diabetisk ketoacidose, herunder livstruende og dødelige tilfælde, hos patienter, der har fået behandling med SGLT2-hæmmere, herunder empagliflozin. I en række tilfælde fremstod tilstanden atypisk med kun moderat forhøjet blodglucose, under 14 mmol/l (250 mg/dl). Det vides ikke, om der er større sandsynlighed for diabetisk ketoacidose ved højere doser af empagliflozin.

Risikoen for diabetisk ketoacidose skal overvejes ved ikke-specifikke symptomer som f.eks. kvalme, opkastning, anoreksi, abdominalsmerter, udtalt tørst, vejrtrækningsbesvær, konfusion, usædvanlig træthed eller søvnighed. Patienterne skal straks tjekkes for ketoacidose, hvis de får disse symptomer, uanset blodglucoseniveau.

Empagliflozin skal straks seponeres hos patienter med formodet eller verificeret diabetisk ketoacidose.

Behandlingen skal afbrydes hos patienter, der indlægges med henblik på større kirurgiske indgreb eller på grund af akutte alvorlige medicinske sygdomme. I begge tilfælde kan behandlingen med empagliflozin genoptages, når patientens tilstand er blevet stabil.

Inden empagliflozin-behandling påbegyndes, skal der tages højde for faktorer i patientens sygehistorie, som kan prædisponere for ketoacidose.

Der er forhøjet risiko for diabetisk ketoacidose hos patienter med lav restfunktion af betaceller (f.eks. voksne patienter med type 2-diabetes og lavt C-peptid-niveau eller latent autoimmun diabetes (LADA) eller patienter med pankreatitis i anamnesen), patienter med tilstande, der medfører begrænset fødeindtagelse eller svær dehydrering, patienter, hvis insulindoser er reduceret, samt patienter med øget insulinbehov som følge af akutte medicinske sygdomme, kirurgi eller alkoholmisbrug. SGLT2-hæmmere skal anvendes med forsigtighed hos disse patienter.

Det anbefales ikke at genoptage behandling med en SGLT2-hæmmer hos patienter, der tidligere har haft diabetisk ketoacidose under behandling med en SGLT2-hæmmer, medmindre en anden uomtvistelig medvirkende faktor identificeres og afhjælpes.

Empagliflozins sikkerhed og virkning hos patienter med type 1-diabetes er ikke klarlagt, og empagliflozin bør ikke anvendes til patienter med type 1-diabetes. Begrænsede data fra kliniske studier tyder på, at diabetisk ketoacidose optræder med hyppigheden almindelig, når patienter med type 1-diabetes behandles med SGLT2-hæmmere.

Nedsat nyrefunktion

Jardiance bør ikke initieres hos patienter med en eGFR under 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl <60 ml/min. Hos patienter, hvis eGFR vedvarende er under 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl <60 ml/min, bør empagliflozin-dosen justeres til eller holdes på 10 mg én gang dagligt. Empagliflozin skal seponeres, når eGFR vedvarende er lavere end 45 ml/min/1,73 m² eller CrCl vedvarende under 45 ml/min. Patienter med terminal nyresygdom (ESRD) eller patienter, der er i dialyse, bør ikke anvende empagliflozin, da det ikke forventes at virke hos disse patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

Monitorering af nyrefunktionen

På grund af empagliflozins virkningsmekanisme afhænger den glykæmiske virkning af patientens nyrefunktion, hvorfor nyrefunktionen bør vurderes:

- Før initiering af empagliflozin og periodisk under behandlingen, dvs. mindst årligt (se pkt. 4.2, 5.1 og 5.2)
- Før initiering af behandling med et andet lægemiddel, som kan have en negativ virkning på nyrefunktionen.

Lever-skade

Tilfælde af lever-skade er blevet rapporteret i kliniske studier. Der er ikke fastslået en årsagssammenhæng mellem empagliflozin og lever-skade.

Forhøjet hæmatokrit

Der er set forhøjet hæmatokrit ved behandling med empagliflozin (se pkt. 4.8).

Ældre

Empagliflozins virkning på udskillelse af glucose i urinen er forbundet med osmotisk diurese, hvilket kan påvirke patientens hydreringsstatus. Patienter på 75 år og derover kan have forhøjet risiko for volumendepletering. Et højere antal af disse patienter, der blev behandlet med empagliflozin, fik bivirkninger, der var relateret til volumendepletering, sammenlignet med placebo (se pkt. 4.8). Ved samtidig administration af lægemidler, der kan medføre volumendepletering (f.eks. diuretika, ACE-hæmmere), skal man derfor være særligt opmærksom på patientens væskeindtagelse. Den terapeutiske erfaring hos patienter på 85 år og derover er begrænset. Initiering af behandling med empagliflozin hos denne population anbefales ikke (se pkt. 4.2).

Risiko for volumendepletering

Den osmotiske diurese, som ledsager terapeutisk glucosuri, kan medføre et beskedent blodtryksfald (se pkt. 5.1), som er begrundet af SGLT2-hæmmers virkningsmekanisme. For patienter med kendt hjerte-karsygdom, patienter i antihypertensiv terapi med hypotension i anamnesen eller patienter på 75 år og derover, hvor et blodtryksfald kan udgøre en risiko, skal der udvises forsigtighed.

Passende monitorering af volumenstatus (f.eks. objektiv undersøgelse, blodtryksmålinger, laborietest omfattende hæmatokrit) og elektrolytter bør overvejes ved tilstande med risiko for væsketab (f.eks. mave-tarmsygdom). Midlertidig afbrydelse af behandlingen med empagliflozin, indtil væsketabet er korrigeret, skal overvejes.

Urinvejsinfektioner

I en pulje af placebo-kontrollerede, dobbeltblinde studier af 18-24 ugers varighed var den overordnede frekvens af urinvejsinfektion, rapporteret som bivirkning, den samme for empagliflozin 25 mg og placebo, og højere hos patienter, der blev behandlet med empagliflozin 10 mg (se pkt. 4.8). Tilfælde af komplicerede urinvejsinfektioner, herunder pyelonefritis og urosepsis, er blevet rapporteret hos patienter behandlet med empagliflozin efter markedsføring. Midlertidig afbrydelse af empagliflozin skal overvejes hos patienter med komplicerede urinvejsinfektioner.

Amputation af underekstremitet

I igangværende kliniske langtidsstudier med en anden SGLT2-hæmmer er der observeret et øget antal amputationer af en underekstremitet (især af en tå). Det er uvist, om der er tale om en klasseeffekt. Det gælder for alle diabetespatienter, at det er vigtigt at rådgive patienterne om rutinemæssig forebyggende fodpleje.

Hjerteinsufficiens

Erfaringen hos *New York Heart Association* (NYHA) klasse I-II er begrænset, og der er ingen kliniske erfaringer med empagliflozin hos NYHA klasse III-IV. I EMPA-REG OUTCOME-studiet havde 10,1 % af patienterne hjerteinsufficiens ved *baseline*. Reduktion i kardiovaskulær død hos disse patienter var konsistent med den overordnede studiepopulation.

Laboratorievurdering af urin

Test for glucose i urinen vil være positiv på grund af Jardiances virkningsmekanisme.

Lactose

Tabletterne indeholder lactose. Patienter med de sjældne arvelige tilstande som galactoseintolerans, Lapp-lactase-mangel eller glucose-galactose-malabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakodynamiske interaktioner

Diuretika

Empagliflozin kan potentielt øge den diuretiske virkning af thiazid- og loop-diuretika og dermed øge risikoen for dehydrering og hypotension (se pkt. 4.4).

Insulin og beta-cellestimulerende midler

Risikoen for hypoglykæmi kan øges ved anvendelse af insulin og beta-cellestimulerende midler, som for eksempel sulfonylurinstoffer, hvorfor det kan være nødvendigt at reducere insulindosis og dosis af beta-cellestimulerende midler for at reducere risikoen for hypoglykæmi, når disse anvendes i kombination med empagliflozin (se pkt. 4.2 og 4.8).

Farmakokinetiske interaktioner

Andre lægemidlers indvirkning på empagliflozin

In vitro-data tyder på, at den primære metaboliseringsvej for empagliflozin hos mennesker er glucuronidering via uridin 5'-diphosphoglucuronosyltransferase UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 og UGT2B7. Empagliflozin er et substrat for de humane optagtransportere OAT3, OATP1B1 og OATP1B3, men ikke OAT1 og OCT2. Empagliflozin er et substrat for P-glycoprotein (P-gp) og *breast cancer resistance protein* (BCRP).

Probenecid, en hæmmer af UGT-enzymet og OAT3, medførte en 26 % stigning i peak-plasmakoncentrationer af empagliflozin (C_{max}) og en 53 % stigning i arealet under koncentration/tid-kurven (AUC). Ændringerne blev ikke betragtet som klinisk relevante.

Virningen af UGT-induktion på empagliflozin er ikke undersøgt. Samtidig medicinering med kendte UGT-enzym-induktorer bør undgås på grund af en potentiel risiko for nedsat virkning.

Gemfibrozil, en *in vitro*-hæmmer af transportproteinerne OAT3 og OATP1B1/1B3, medførte i et interaktionsstudie, at C_{max} for empagliflozin steg med 15 %, og AUC steg med 59 %. Ændringerne blev ikke betragtet som klinisk relevante.

Rifampicin, som hæmmer af transportproteinerne OATP1B1/1B3, medførte en 75 % stigning i C_{max} og en 35 % stigning i AUC for empagliflozin. Ændringerne blev ikke betragtet som klinisk relevante.

Administration af verapamil, en P-gp-hæmmer, ændrede ikke eksponeringen for empagliflozin, hvilket tyder på, at hæmning af P-gp ikke har nogen klinisk relevant virkning på empagliflozin.

Administration af metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatin, torasemid og hydrochlorthiazid i et interaktionsstudie viste, at der er ingen påvirkning af empagliflozins farmakokinetik.

Empagliflozins indvirkning på andre lægemidler

Empagliflozin hverken hæmmer, inaktiverer eller inducerer CYP-isoformer. Empagliflozin hæmmer ikke UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 eller UGT2B7. Lægemiddel-lægemiddelinteraktioner mellem empagliflozin og samtidigt administrerede substrater for de vigtigste CYP-isoformer og UGT-isoformer anses derfor for at være usandsynlige.

Empagliflozin hæmmer ikke P-gp i terapeutiske doser. Baseret på *in vitro*-studier betragtes det som usandsynligt, at empagliflozin forårsager interaktioner med lægemidler, der er P-gp-substrater. Samtidig administration af digoxin, et P-gp-substrat, og empagliflozin medførte en 6 % stigning i AUC og en 14 % stigning i C_{max} for digoxin. Disse ændringer blev ikke betragtet som klinisk relevante.

Empagliflozin hæmmer ikke humane optagstransportproteiner som OAT3, OATP1B1 og OATP1B3 *in vitro* ved klinisk relevante plasmakoncentrationer, og lægemiddel-lægemiddelinteraktioner med substrater for disse optagstransportproteiner betragtes således som usandsynlige.

Interaktionsstudier udført med raske frivillige tyder på, at empagliflozin ikke havde nogen klinisk relevant indvirkning på farmakokinetikken for metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, simvastatin, warfarin, ramipril, digoxin, diuretika og orale kontrceptiva.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af empagliflozin til gravide kvinder. Dyrestudier viser, at empagliflozin passerer placenta sent i graviditeten i meget begrænset omfang, men indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår den tidlige fosterudvikling. Dyrestudier har imidlertid påvist negative virkninger på den postnatale udvikling (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør Jardiance undgås i graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om empagliflozin udskilles i human mælk. De tilgængelige toksikologiske data fra dyrestudier viser, at empagliflozin udskilles i mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Jardiance må ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Der er ikke gennemført undersøgelser af Jardiances virkning på human fertilitet. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår fertiliteten (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Jardiance påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter skal rådes til at tage forholdsregler for at undgå hypoglykæmi, når de fører motorkøretøj og betjener maskiner, særligt når Jardiance anvendes i kombination med et sulfonylurinstof og/eller insulin.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

I alt 15.582 patienter med type 2-diabetes indgik i kliniske studier. 10.004 patienter fik empagliflozin,

enten alene eller i kombination med metformin, et sulfonylurinstof, pioglitazon, en DPP-4-hæmmer eller insulin.

I 6 placebokontrollerede studier af 18 til 24 ugers varighed inkluderedes 3.534 patienter, hvoraf 1.183 fik placebo og 2.351 empagliflozin. Den overordnede forekomst af bivirkninger hos empagliflozin-behandlede patienter, var den samme som for placebo. Ved anvendelse sammen med sulfonylurinstof eller insulin var den hyppigst indberettede bivirkning hypoglykæmi (se beskrivelsen af udvalgte bivirkninger).

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger klassificeret efter systemorganklasse og foretrukken MedDRA-betegnelse, som er indberettet i placebokontrollerede studier, er angivet i nedenstående tabel (tabel 1).

Bivirkningerne er opdelt efter hyppighed. Hyppighederne er defineret på følgende måde: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1: Tabel over bivirkninger (MedDRA) indberettet fra placebokontrollerede studier og rapporter efter markedsføring

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>		Vaginal moniliasis, vulvovaginitis, balanitis og andre genitale infektioner ^a Urinvejsinfektion (herunder pyelonefritis og urosepsis) ^a			
<i>Metabolisme og ernæring</i>	Hypoglykæmi (ved anvendelse sammen med sulfonylurinstof eller insulin) ^a	Tørst		Diabetisk ketoacidose [*]	
<i>Hud og subkutane væv</i>		Pruritus (generaliseret) Udslæt	Urticaria		Angioødem
<i>Vaskulære sygdomme</i>			Volumen-depletering ^a		
<i>Nyrer og urinveje</i>		Øget vandladning ^a	Dysuri		
<i>Undersøgelser</i>		Forhøjede serumlipider ^b	Øget serumkreatinin/ Nedsat glomerulær filtrationshastighed ^a Forhøjet hæmatokrit ^c		

^a Se nedenstående delpunkter vedrørende yderligere oplysninger

^b De gennemsnitlige stigninger ift. *baseline* for henholdsvis empagliflozin 10 mg og 25 mg *versus* placebo var for total kolesterol 4,9 % og 5,7 % *versus* 3,5 %; for HDL-kolesterol 3,3 % og 3,6 % *versus* 0,4 %; for LDL-kolesterol 9,5 % og 10,0 % *versus* 7,5 %; for triglycerider 9,2 % og 9,9 % *versus* 10,5 %.

^c Den gennemsnitlige hæmatokrit-ændring ift. *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-studiet returnerede hæmatokritværdierne til *baseline*-niveau efter en opfølgingsperiode på 30 dage efter behandlingsophør.

* Se pkt. 4.4

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hypoglykæmi

Hyppigheden af hypoglykæmi afhang af baggrundsbehandlingen i de respektive studier og var den samme for empagliflozin og placebo som monoterapi, som supplement til metformin, som supplement til pioglitazon med eller uden metformin, som supplement til linagliptin og metformin og som supplement til standardterapi og for en kombination af empagliflozin og metformin hos lægemiddelnaive patienter sammenholdt med patienter, der blev behandlet med empagliflozin og metformin som individuelle lægemidler. En øget hyppighed blev bemærket ved administration som supplement til metformin og et sulfonylurinstof (empagliflozin 10 mg: 16,1 %, empagliflozin 25 mg: 11,5 %, placebo: 8,4 %), som supplement til basal-insulin med eller uden metformin og med eller uden et sulfonylurinstof (under de indledende 18 ugers behandling, hvor insulin ikke kunne justeres: empagliflozin 10 mg: 19,5 %, empagliflozin 25 mg: 28,4 %, placebo: 20,6 %; henover det 78 uger

lange studie: empagliflozin 10 mg og 25 mg: 36,1 %, placebo 35,3 %), og som supplement til insulin flere gange daglig (MDI) med eller uden metformin (under de indledende 18 ugers behandling, hvor insulin ikke kunne justeres: empagliflozin 10 mg: 39,8 %, empagliflozin 25 mg: 41,3 %, placebo: 37,2 %; henover det 52 uger lange studie: empagliflozin 10 mg: 51,1 %, empagliflozin 25 mg: 57,7 %, placebo: 58 %).

Svær hypoglykæmi (hændelser, hvor der er behov for blodsukkerregulering)

Sammenlignet med placebo som monoterapi, som supplement til metformin, som supplement til metformin og et sulfonylurinstof, som supplement til pioglitazon med eller uden metformin, som supplement til linagliptin og metformin og som supplement til standardterapi og for en kombination af empagliflozin og metformin hos lægemiddelnaive patienter sammenholdt med patienter, der blev behandlet med empagliflozin og metformin som individuelle lægemidler, sås ingen stigning i hyppigheden af svær hypoglykæmi med empagliflozin. Som supplement til basal-insulin med eller uden metformin samt insulin med eller uden et sulfonylurinstof, sås en øget hyppighed af svær hypoglykæmi (under de indledende 18 ugers behandling, hvor insulin ikke kunne justeres: empagliflozin 10 mg: 0 %, empagliflozin 25 mg: 1,3 %, placebo: 0 %; henover det 78 uger lange studie: empagliflozin 10 mg: 0 %, empagliflozin 25 mg: 1,3 %, placebo 0 %), og som supplement til insulin flere gange daglig (MDI) med eller uden metformin (under de indledende 18 ugers behandling, hvor insulin ikke kunne justeres: empagliflozin 10 mg: 1,6 %, empagliflozin 25 mg: 0,5 %, placebo: 1,6 %, samt henover det 52 uger lange studie).

Vaginal moniliasis, vulvovaginitis, balanitis og andre genitale infektioner

Vaginal moniliasis, vulvovaginitis, balanitis og andre genitale infektioner blev indberettet hyppigere hos empagliflozinpatienter (empagliflozin 10 mg: 4,0 %, empagliflozin 25 mg: 3,9 %), sammenlignet med placebo (1,0 %). Infektionerne blev indberettet hyppigere hos empagliflozinbehandlede kvinder, sammenlignet med placebo, og forskellen i hyppighed var mindre udtalt hos mænd. Disse genitale infektioner var af let eller moderat intensitet.

Øget vandladning

Hyppigheden af øget vandladning (inklusive de foruddefinerede betegnelser pollakisuri, polyuri og nocturi) var større hos empagliflozinbehandlede patienter (empagliflozin 10 mg: 3,5 %, empagliflozin 25 mg: 3,3 %) end for placebo (1,4 %). Øget vandladning var for det meste af mild til moderat grad. Hyppigheden af indberettet nocturi var den samme for placebo og empagliflozin (<1 %).

Urinvejsinfektion

Den overordnede hyppighed af urinvejsinfektion var den samme hos empagliflozinbehandlede patienter, behandlet med 25 mg og placebo (7,0 % og 7,2 %) og højere for empagliflozin 10 mg (8,8 %). Ligesom for placebo blev urinvejsinfektion indberettet hyppigere for empagliflozin hos patienter med kronisk eller recidiverende urinvejsinfektion i anamnesen. Intensiteten (mild, moderat, svær) af urinvejsinfektionerne var den samme for empagliflozinbehandlede og for placebo. Urinvejsinfektion blev indberettet hyppigere hos kvinder, der blev behandlet med empagliflozin, sammenlignet med placebo, mens der ingen forskel var hos mænd.

Volumendepletering

Den overordnede hyppighed af volumendepletering (inklusive de foruddefinerede betegnelser nedsat blodtryk (ambulatorisk), nedsat systolisk blodtryk, dehydrering, hypotension, volumendepletering, ortostatisk hypotension og synkope) var den samme hos patienter, der blev behandlet med empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 0,6 %, empagliflozin 25 mg: 0,4 %) og placebo (0,3 %). Hyppigheden af volumendepletering var forøget hos patienter på 75 år og derover, som blev behandlet med empagliflozin 10 mg (2,3 %) eller empagliflozin 25 mg (4,3 %), sammenlignet med placebo (2,1 %).

Øget serumkreatinin/nedsat glomerulær filtrationshastighed

Den generelle frekvens af patienter med øget serumkreatinin og nedsat glomerulær filtrationshastighed var næsten den samme i empagliflozin-gruppen og placebo-gruppen (øget serumkreatinin: empagliflozin 10 mg 0,6 %, empagliflozin 25 mg 0,1 %, placebo 0,5 %; nedsat glomerulær

filtrationshastighed: empagliflozin 10 mg 0,1 %, empagliflozin 25 mg 0 %, placebo 0,3 %). De initiale stigninger i kreatininindholdet og de initiale fald i den glomerulære filtrationshastighed hos patienter behandlet med empagliflozin var generelt forbigående under kontinuerlig behandling eller reversible efter seponering af behandlingen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
E-mail: dkma@dkma.dk

4.9 Overdosering

Symptomer

I kontrollerede kliniske studier viste enkeltdoser på op til 800 mg empagliflozin (svarende til 32 gange den højeste anbefalede daglige dosis) hos raske frivillige og gentagen administration af daglige doser på op til 100 mg empagliflozin (svarende til 4 gange den højeste anbefalede daglige dosis) hos patienter med type 2-diabetes ingen toksicitet. Empagliflozin øgede urinudskillelsen af glucose og førte dermed til øget urinvolumen. Den observerede forøgelse af urinvolumenet var ikke dosisafhængig og har ingen klinisk betydning. Der er ingen erfaring med doser på over 800 mg hos mennesker.

Behandling

I tilfælde af overdosering skal behandling initieres, som det er hensigtsmæssigt ifølge patientens kliniske status. Fjernelse af empagliflozin ved hæmodialyse er ikke undersøgt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidiabetika, andre blodglucosesænkende midler, ekskl. insuliner, ATC-kode: A10BK03

Virkningsmekanisme

Empagliflozin er en reversibel, yderst potent (IC_{50} på 1,3 nmol) og selektiv kompetitiv hæmmer af natrium-glucose-co-transporter 2 (SGLT2). Empagliflozin hæmmer ikke andre glucosetransportproteiner med betydning for transport af glucose ind i perifere væv og er 5000 gange mere selektiv for SGLT2 end for SGLT1, det vigtigste transportprotein med ansvar for absorption af glucose i tarmen. SGLT2 er i stort omfang udbredt i nyrerne, modsat i andre væv hvor udbredelsen er ikke-eksisterende eller meget lav. Det er, som det dominerende transportprotein, ansvarligt for reabsorption af glucose fra glomerulusfiltratet til cirkulationen. Hos patienter med type 2-diabetes og hyperglykæmi filtreres og reabsorberes en større mængde glucose.

Empagliflozin forbedrer den glykæmiske kontrol hos patienter med type 2-diabetes ved at nedsætte reabsorptionen af glucose i nyrerne. Mængden af glucose, der fjernes af nyrerne gennem denne glukuretiske mekanisme, afhænger af blodglucosekoncentrationen og GFR. Hæmning af SGLT2 hos

patienter med type 2-diabetes og hyperglykæmi medfører forhøjet udskillelse af glucose i urinen. Påbegyndelse af empagliflozin øger desuden udskillelsen af natrium med deraf følgende osmotisk diurese og reduceret intravaskulært volumen.

Hos patienter med type 2-diabetes øges udskillelsen af glucose i urinen øjeblikkeligt efter første dosis empagliflozin og er vedvarende over det 24 timer lange doseringsinterval. Den øgede udskillelse af glucose i urinen var opretholdt ved afslutningen af den 4 uger lange behandlingsperiode og var gennemsnitligt 78 g/dag. Forhøjet udskillelse af glucose i urinen medførte en øjeblikkelig nedsættelse af plasmaglukosekoncentrationerne hos patienter med type 2-diabetes.

Empagliflozin forbedrer både faste-plasmaglukosekoncentrationen og den postprandiale plasmaglukosekoncentration. Empagliflozins virkningsmekanisme er uafhængig af beta-cellefunktion og insulinsystemet, og det er medvirkende til, at risikoen for hypoglykæmi er lav. Der blev bemærket en forbedring i surrogatmarkører for beta-cellefunktion, herunder Homeostasis Model Assessment- β (HOMA- β). Udskillelse af glucose i urinen udløser desuden kalorietab, som er forbundet med tab af kropsfedt og vægtreduktion. Den glukosuri, der er observeret med empagliflozin, er ledsaget af diurese, som kan bidrage til en vedvarende og moderat blodtryksreduktion. Den glukosuri, natriurese og osmotiske diurese, der er observeret med empagliflozin, kan bidrage til forbedrede kardiovaskulære resultater.

Klinisk virkning og sikkerhed

Både forbedring af glykæmisk kontrol og reduktion af kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er integrerede dele af behandlingen af type 2-diabetes.

Glykæmisk virkning og kardiovaskulære resultater er blevet vurderet hos i alt 14.663 patienter med type 2-diabetes, som blev behandlet i 12 dobbeltblinde placebokontrollerede kliniske studier med aktiv kontrol, hvoraf 9.295 fik empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 4.165 patienter; empagliflozin 25 mg: 5.130 patienter). Fem af studierne havde behandlingsvarigheder på 24 uger. I forlængelser af disse og andre studier blev patienter eksponeret for empagliflozin i op til 102 uger.

Behandling med empagliflozin som monoterapi og i kombination med metformin, pioglitazon, et sulfonylurinstof, DPP-4-hæmmere og insulin medførte klinisk relevante forbedringer i HbA1c, faste-plasma-glucose (FPG), kropsvægt og systolisk og diastolisk blodtryk. Administration af empagliflozin 25 mg medførte, at en højere andel af patienterne opnåede HbA1c-mål på under 7 %, og at færre patienter havde behov for akut blodsukkerregulerende behandling, sammenlignet med empagliflozin 10 mg og placebo. Højere *baseline*-HbA1c var forbundet med en større reduktion i HbA1c. Empagliflozin som supplement til standardterapi reducerer desuden kardiovaskulær mortalitet hos patienter med type 2-diabetes og diagnosticeret kardiovaskulær sygdom.

Monoterapi

I et 24 ugers dobbeltblindet, placebo-og aktivkontrolleret studie undersøgte empagliflozins virkning og sikkerhed som monoterapi hos behandlingsnaive patienter. Behandling med empagliflozin medførte en statistisk signifikant ($p < 0,0001$) reduktion i HbA1c sammenlignet med placebo (tabel 2) og en klinisk relevant reduktion i FPG.

I en præspecificeret analyse af patienter ($N=201$) med et *baseline*-HbA1c $\geq 8,5$ % medførte behandling en reduktion i HbA1c fra *baseline* på -1,44 % for empagliflozin 10 mg, -1,43 % for empagliflozin 25 mg og -1,04-% for sitagliptin og en stigning på 0,01 % for placebo.

I en dobbeltblindet, placebokontrolleret forlængelse af dette studie blev reduktion i HbA1c, kropsvægt og blodtryk opretholdt op til uge 76.

Tabel 2: Effekteresultater af et 24 ugers placebokontrolleret studie med empagliflozin som monoterapi^a

	Placebo	Jardiance		Sitagliptin
		10 mg	25 mg	100 mg
N	228	224	224	223
HbA1c (%)				
Baseline (middelværdi)	7,91	7,87	7,86	7,85
Ændring fra baseline ¹	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Forskel fra placebo ¹ (97,5 % CI)		-0,74* (-0,90; -0,57)	-0,85* (-1,01; -0,69)	-0,73 (-0,88; -0,59) ³
N	208	204	202	200
Patienter (%), der opnåede HbA1c <7 % med baseline-HbA1c ≥7 %²	12,0	35,3	43,6	37,5
N	228	224	224	223
Kropsvægt (kg)				
Baseline (middelværdi)	78,23	78,35	77,80	79,31
Ændring fra baseline ¹	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Forskel fra placebo ¹ (97,5 % CI)		-1,93* (-2,48; -1,38)	-2,15* (-2,70; -1,60)	0,52 (-0,04; 1,00) ³
N	228	224	224	223
SBP (mmHg)⁴				
Baseline (middelværdi)	130,4	133,0	129,9	132,5
Ændring fra baseline ¹	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Forskel fra placebo ¹ (97,5 % CI)		-2,6* (-5,2; -0,0)	-3,4* (-6,0; -0,9)	0,8 (-1,4; 3,1) ³

^a Fuldstændigt analysedatasæt (FAS) ved brug af sidste observation føres videre (LOCF) forud for akut blodsukkerregulerende behandling

¹ Middelværdi justeret for baselineværdi

² Ikke evalueret med hensyn til statistisk signifikans på grund af den sekventielt bekræftende testprocedure

³ 95 % CI

⁴ LOCF, værdier efter yderligere antihypertensiv regulering er censureret fra

*p-værdi <0,0001

Kombinationsbehandling

Empagliflozin som supplement til metformin, sulfonylurinstof, pioglitazon

Der sås statistisk signifikante ($p < 0,0001$) fald i HbA1c og kropsvægt sammenlignet med placebo (tabel 3), når empagliflozin blev givet som supplement til metformin, metformin og et sulfonylurinstof eller til pioglitazon med eller uden metformin. Der sås også klinisk relevante reduktioner i FPG, i systolisk og diastolisk blodtryk sammenlignet med placebo.

I den dobbeltblindede, placebokontrollerede forlængelse af disse studier blev reduktionen i HbA1c, kropsvægt og blodtryk bevaret op til uge 76.

Tabel 3: Effekteresultater af 24 ugers placebokontrollerede studier^a

Supplement til metforminbehandling			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
<i>Baseline</i> (middelværdi)	7,90	7,94	7,86
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Forskel fra placebo ¹ (97,5 % CI)		-0,57* (-0,72; -0,42)	-0,64* (-0,79; -0,48)
N	184	199	191
Patienter (%), der opnåede HbA1c <7 % med <i>baseline</i>-HbA1c ≥7 %²	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
Kropsvægt (kg)			
<i>Baseline</i> (middelværdi)	79,73	81,59	82,21
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Forskel fra placebo ¹ (97,5 % CI)		-1,63* (-2,17; -1,08)	-2,01* (-2,56; -1,46)
N	207	217	213
SBP (mmHg)²			
<i>Baseline</i> (middelværdi)	128,6	129,6	130,0
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Forskel fra placebo ¹ (95 % CI)		-4,1* (-6,2; -2,1)	-4,8* (-6,9; -2,7)
Supplement til metformin og en sulfonylurinstofbehandling			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
<i>Baseline</i> (middelværdi)	8,15	8,07	8,10
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Forskel fra placebo ¹ (97,5 % CI)		-0,64* (-0,79; -0,49)	-0,59* (-0,74; -0,44)
N	216	209	202
Patienter (%), der opnåede HbA1c <7 % med <i>baseline</i>-HbA1c ≥7 %²	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
Kropsvægt (kg)			
<i>Baseline</i> (middelværdi)	76,23	77,08	77,50
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Forskel fra placebo ¹ (97,5 % CI)		-1,76* (-2,25; -1,28)	-1,99* (-2,48; -1,50)
N	225	225	216
SBP (mmHg)²			
<i>Baseline</i> (middelværdi)	128,8	128,7	129,3
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Forskel fra placebo ¹ (95 % CI)		-2,7 (-4,6; -0,8)	-2,1 (-4,0; -0,2)

Supplement til pioglitazon +/- metforminbehandling			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	165	165	168
HbA1c (%)			
<i>Baseline</i> (middelværdi)	8,16	8,07	8,06
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-0,11	-0,59	-0,72
Forskel fra placebo ¹ (97,5 % CI)		-0,48* (-0,69; -0,27)	-0,61* (-0,82; -0,40)
N	155	151	160
Patienter (%), der opnåede HbA1c <7 % med <i>baseline</i>-HbA1c ≥7 %²	7,7	24	30
N	165	165	168
Kropsvægt (kg)			
<i>Baseline</i> (middelværdi)	78,1	77,97	78,93
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	0,34	-1,62	-1,47
Forskel fra placebo ¹ (97,5 % CI)		-1,95* (-2,64; -1,27)	-1,81* (-2,49; -1,13)
N	165	165	168
SBP (mmHg)²			
<i>Baseline</i> (middelværdi)	125,7	126,5	126
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	0,7	-3,1	-4,0
Forskel fra placebo ¹ (95 % CI)		-3,9 (-6,23; -1,50)	-4,7 (-7,08; -2,37)

^a Fuldstændigt analysedatasæt (FAS) ved brug af sidste observation føres videre (LOCF) forud for akut blodsukkerregulerende behandling,

¹ Middelværdi justeret for *baseline*værdi

² Ikke evalueret med hensyn til statistisk signifikans på grund af den sekventielt bekræftende testprocedure

³ LOCF, værdier efter yderligere antihypertensiv regulering er censureret fra

* p-værdi <0,0001

I kombination med metformin hos lægemiddelnaive patienter

Der er gennemført et 24-ugers studie med faktorielt design til vurdering af empagliflozins virkning og sikkerhed hos lægemiddelnaive patienter. Behandling med empagliflozin i kombination med metformin (5 mg og 500 mg; 5 mg og 1.000 mg; 12,5 mg og 500 mg og 12,5 mg og 1.000 mg administreret to gange dagligt) gav statistisk signifikante forbedringer i HbA1c (tabel 4) og førte til større reduktioner i FPG (sammenlignet med disse lægemidler givet som individuelle lægemidler) og kropsvægt (sammenlignet med metformin).

Tabel 4: Effekten på HbA1c efter 24 uger ved sammenligning af empagliflozin og metformin i kombination og disse lægemidler givet som individuelle lægemidler^a

	Empagliflozin 10 mg ^b			Empagliflozin 25 mg ^b			Metformin ^c	
	+ met 1.000 mg ^c	+ met 2.000 mg ^c	Ingen met	+ met 1.000 mg ^c	+ met 2.000 mg ^c	Ingen met	1.000 mg	2.000 mg
N	169	171	172	170	170	167	171	170
HbA1c (%)								
<i>Baseline</i> (middelværdi)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Ændring fra baseline ¹	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Sammenlignet med empa (95 % CI 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 % CI 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 Middelværdi justeret for *baseline*-værdi

^a Analyserne er udført på fuldstændigt analysedatasæt (FAS) ved brug af observerede tilfælde (OC)

^b Administreret som to doser ved samtidig administration af metformin

^c Administreret som to doser

* $p \leq 0,0062$ for HbA1c

Empagliflozin hos patienter, der er utilstrækkeligt kontrolleret med metformin og linagliptin

Hos patienter, der er utilstrækkeligt kontrolleret med metformin og linagliptin 5 mg, medførte behandling med både empagliflozin 10 mg og 25 mg statistisk signifikante ($p < 0,0001$) reduktioner i HbA1c og legemsvægt sammenlignet med placebo (tabel 5). Denne behandling medførte desuden klinisk relevante reduktioner i FPG samt systolisk og diastolisk blodtryk sammenlignet med placebo.

Tabel 5: Effekteresultater fra et 24-ugers placebokontrolleret studie hos patienter, der er utilstrækkeligt kontrolleret med metformin og linagliptin 5 mg

Supplement til metformin og linagliptin 5 mg			
	Placebo⁵	Empagliflozin⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
<i>Baseline</i> (middel)	7,96	7,97	7,97
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	0,14	-0,65	-0,56
Forskel fra placebo (95 % CI)		-0,79* (-1,02; -0,55)	-0,70* (-0,93; -0,46)
N	100	100	107
Patienter (%), der opnår HbA1c < 7 %, med <i>baseline</i>-HbA1c ≥ 7 %²	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
Legemsvægt (kg)³			
<i>Baseline</i> (middel)	82,3	88,4	84,4
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-0,3	-3,1	-2,5
Forskel fra placebo (95 % CI)		-2,8* (-3,5; -2,1)	-2,2* (-2,9; -1,5)
N	106	109	110
SBP (mmHg)⁴			
<i>Baseline</i> (middel)	130,1	130,4	131,0
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-1,7	-3,0	-4,3
Forskel fra placebo (95 % CI)		-1,3 (-4,2; 1,7)	-2,6 (-5,5; 0,4)

¹ Middelværdi justeret for *baseline*-værdi

² Ikke vurderet mht. statistisk signifikans; ikke en del af den sekventielle testprocedure for de sekundære endepunkter

³ MMRM-modellen på FAS (OC) omfattede interaktion mellem *baseline*-HbA1c, *baseline*-eGFR (MRDR), geografisk område, besøg, behandling og behandling ved besøg. For så vidt angår vægt, blev *baseline*-vægten inkluderet

⁴ MMRM-modellen omfattede *baseline*-SBP og *baseline*-HbA1c som lineære co-variater og interaktion mellem *baseline*-eGFR, geografisk område, behandling, besøg og behandling ved besøg som faste effekter

⁵ De patienter, der blev randomiseret til placebogruppen, fik placebo + linagliptin 5 mg med metformin som baggrundsbehandling

⁶ De patienter, der blev randomiseret til empagliflozin 10 mg- eller 25 mg-grupperne, fik empagliflozin 10 mg eller 25 mg samt linagliptin 5 mg med metformin som baggrundsbehandling
* p-værdi < 0,0001

I en prædefineret undergruppe af patienter med *baseline*-HbA1c ≥ 8,5 % var reduktionen i forhold til *baseline* -1,3 % med empagliflozin 10 mg eller 25 mg efter 24 uger (p < 0,0001) sammenlignet med placebo.

24 måneders data for empagliflozin som supplement til metformin, sammenlignet med glimepirid
I et studie hvor man sammenlignede virkning og sikkerhed af empagliflozin 25 mg *versus* glimepirid (op til 4 mg pr. dag), hos patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol på metformin alene, gav daglig behandling med empagliflozin en større reduktion i HbA1c (tabel 6) og en klinisk relevant reduktion i FPG sammenlignet med glimepirid. Kontinuerlig behandling med empagliflozin gav en statistisk signifikant reduktion i kropsvægt og systolisk og diastolisk blodtryk og en statistisk signifikant lavere andel af patienter med hypoglykæmiske hændelser sammenlignet med glimepirid (2,5 % for empagliflozin, 24,2 % for glimepirid, p<0,0001).

Tabel 6: Effekteresultater ved uge 104 i et aktivkontrolleret studie til sammenligning af empagliflozin med glimepirid som supplement til metformin^a

	Empagliflozin 25 mg	Glimepirid^b
N	765	780
HbA1c (%)		
<i>Baseline</i> (middelværdi)	7,92	7,92
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-0,66	-0,55
Forskel fra glimepirid ¹ (97,5 % CI)	-0,11* (-0,20; -0,01)	
N	690	715
Patienter (%), der opnåede HbA1c <7 % med <i>baseline</i>-HbA1c ≥7 %²	33,6	30,9
N	765	780
Kropsvægt (kg)		
<i>Baseline</i> (middelværdi)	82,52	83,03
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-3,12	1,34
Forskel fra glimepirid ¹ (97,5 % CI)	-4,46** (-4,87; -4,05)	
N	765	780
SBP (mmHg)²		
<i>Baseline</i> (middelværdi)	133,4	133,5
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-3,1	2,5
Forskel fra glimepirid ¹ (97,5 % CI)	-5,6** (-7,0; -4,2)	

^a Fuldstændigt analysedatasæt (FAS) ved brug af sidste observation føres videre (LOCF) forud for akut blodsukkerregulerende behandling

^b Op til 4 mg glimepirid

¹ Middelværdi justeret for *baseline*værdi

² LOCF, værdier efter yderligere antihypertensiv regulering er censureret fra

* p-værdi <0,0001 for non-inferioritet og p-værdi = 0,0153 for superioritet

** p-værdi <0,0001

Supplement til insulinbehandling

Empagliflozin som supplement til kontinuerlig insulinbehandling

I et 52 ugers dobbeltblindet, placebokontrolleret studie, undersøgte empagliflozins virkning og sikkerhed som supplement til kontinuerlig insulinbehandling med eller uden samtidig metforminbehandling. Under de første 18 uger og de sidste 12 uger blev insulin dosen holdt stabil, mens den blev justeret for at opnå præprandiale glucoseværdier <100 mg/dl [5,5 mmol/l] og postprandiale glucoseværdier <140 mg/dl [7,8 mmol/l] mellem uge 19 og 40.

Ved uge 18 gav empagliflozin statistisk signifikant forbedring af HbA1c sammenlignet med placebo (tabel 7).

Ved uge 52 gav behandling med empagliflozin en statistisk signifikant reduktion i HbA1c og insulinbesparelse sammenlignet med placebo samt en reduktion i FPG og kropsvægt.

Tabel 7: Effekteresultater ved 18 og 52 uger i et placebokontrolleret studie med empagliflozin som supplement til gentagen administration af daglige doser insulin med eller uden metformin

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

¹ Middelværdi justeret for baselineværdi

² Uge 19-40: *treat-to-target* regimen for insulindosisjustering for at opnå foruddefinerede glucosemålværdier (præprandial <100 mg/dl (5,5 mmol/l), postprandial <140 mg/dl (7,8 mmol/l))

* p-værdi <0,0001

** p-værdi = 0,0003

*** p-værdi = 0,0005

p-værdi = 0,0040

Empagliflozin som supplement til basal insulin

I et 78 ugers dobbeltblindet, placebokontrolleret studie undersøgte empagliflozins virkning og sikkerhed som supplement til basal insulin med eller uden samtidig metformin og/eller et sulfonylurinstof. Under de første 18 uger blev insulindosen holdt stabil, mens den i de følgende 60 uger blev justeret for at opnå et FPG <110 mg/dl.

Ved uge 18 opnåedes en statistisk signifikant forbedring af HbA1c (tabel 8).

Ved 78 uger opnåedes en statistisk signifikant forbedring af HbA1c samt en insulinbesparelse sammenlignet med placebo. Desuden medførte empagliflozin et fald i FPG, kropsvægt og blodtryk.

Tabel 8: Resultater ved 18 og 78 uger i et placebokontrolleret studie af empagliflozin som supplement til basal insulin med eller uden metformin eller et sulfonylurinstof^a

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

^a Fuldstændigt analysedatasæt (FAS) - Gennemføres ved brug af sidste observation føres videre (LOCF) forud for akut blodsukkerregulerende behandling

¹ Middelværdi justeret for *baseline*værdi

* p-værdi <0,0001

** p-værdi <0,025

Patienter med nedsat nyrefunktion, 52 ugers placebokontrollerede data

I et 52 ugers dobbeltblindet, placebokontrolleret studie undersøgte empagliflozins virkning og sikkerhed som supplement til anti-diabetisk behandling hos patienter med nedsat nyrefunktion. Behandling med empagliflozin førte til en statistisk signifikant reduktion i HbA1c (tabel 9) og en klinisk relevant forbedring af FPG sammenlignet med placebo ved uge 24. Forbedringen i HbA1c, kropsvægt og blodtryk blev bevaret op til 52 uger.

Tabel 9: Resultater ved 24 uger i et placebokontrolleret studie med empagliflozin hos type 2-diabetespatienter med nedsat nyrefunktion^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 (%)					
<i>Baseline</i> (middelværdi)	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	0,06	-0,46	-0,63	0,05	-0,37
Forskel fra placebo ¹ (95 % CI)		-0,52* (-0,72; -0,32)	-0,68* (-0,88; -0,49)		-0,42* (-0,56; -0,28)
N	89	94	91	178	175
Patienter (%), der opnåede HbA1c < 7 % med <i>baseline</i>-HbA1c ≥ 7%²	6,7	17,0	24,2	7,9	12,0
N	95	98	97	187	187
Kropsvægt (kg)²					
<i>Baseline</i> (middelværdi)	86,00	92,05	88,06	82,49	83,22
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-0,33	-1,76	-2,33	-0,08	-0,98
Forskel fra placebo ¹ (95 % CI)		-1,43 (-2,09; -0,77)	-2,00 (-2,66; -1,34)		-0,91 (-1,41; -0,41)
N	95	98	97	187	187
SBP (mmHg)²					
<i>Baseline</i> (middelværdi)	134,69	137,37	133,68	136,38	136,64
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	0,65	-2,92	-4,47	0,40	-3,88
Forskel fra placebo ¹ (95 % CI)		-3,57 (-6,86; -0,29)	-5,12 (-8,41; -1,82)		-4,28 (-6,88; -1,68)

^a Fuldstændigt analysedatasæt (FAS) ved brug af sidste observation føres videre (LOCF) forud for akut blodsukkerregulerende behandling

¹ Middelværdi justeret for *baseline*værdi

² Ikke evalueret med hensyn til statistisk signifikans på grund af den sekventielle bekræftende testprocedure

* p < 0,0001

Kardiovaskulære resultater

Det dobbeltblinde placebokontrollerede EMPA-REG OUTCOME-studie sammenlignede puljede doser af empagliflozin 10 mg og 25 mg med placebo som supplement til standardterapi hos patienter med type 2-diabetes og kendt kardiovaskulær sygdom. I alt 7.020 patienter blev behandlet (empagliflozin 10 mg: 2.345, empagliflozin 25 mg: 2.342, placebo: 2.333) og fulgt i en median periode på 3,1 år. Gennemsnitsalderen var 63 år, gennemsnitlig HbA1c var 8,1 %, og 71,5 % var mænd. Ved *baseline* blev 74 % af patienterne behandlet med metformin, 48 % med insulin og 43 % med et sulfonylurinstof. Ca. halvdelen af patienterne (52,2 %) havde eGFR 60-90 ml/min/1,73 m², 17,8 % havde eGFR 45-60 ml/min/1,73 m², og 7,7 % havde eGFR 30-45 ml/min/1,73 m².

I uge 12 blev der observeret en justeret gennemsnitlig (SE) forbedring af HbA1c i forhold til *baseline* på hhv. 0,65 % (0,02) og 0,71 % (0,02) i empagliflozin 10- og 25 mg-grupperne sammenholdt med 0,11 % (0,02) i placebogruppen. Efter de første 12 uger var den glykæmiske kontrol optimeret,

uafhængigt af den undersøgte forsøgsbehandling. Virkningen var svækket i uge 94 med en justeret gennemsnitlig (SE) forbedring af HbA1c på hhv. 0,50 % (0,02) og 0,55 % (0,02) i empagliflozin 10- og 25 mg-grupperne sammenholdt med 0,08 % (0,02) i placebogruppen.

Empagliflozin var superior i forhold til placebo med hensyn til at reducere det primære sammensatte endepunkt (kardiovaskulær død, ikke-dødeligt myokardieinfarkt eller ikke-dødelig apopleksi). Behandlingseffekten sås primært som en signifikant reduktion i kardiovaskulær død, idet der ikke sås nogen signifikant ændring, hvad angår ikke-dødeligt myokardieinfarkt og ikke-dødelig apopleksi. Reduktionen i kardiovaskulær død var omtrent den samme for empagliflozin 10 mg og 25 mg (figur 1) og blev bekræftet af en bedre samlet overlevelse (tabel 10).

Virkning med hensyn til forebyggelse af kardiovaskulær mortalitet er ikke blevet fastslået konklusivt for patienter, der fik DPP-4-hæmmer, eller for sorte patienter, da disse grupper var begrænset repræsenteret i EMPA-REG OUTCOME-studiet.

Tabel 10: Behandlingens virkning, hvad angår det primære sammensatte endepunkt, endepunktets komponenter og mortalitet^a

	Placebo	Empagliflozin^b
N	2.333	4.687
Tid til første hændelse af CV død, ikke-dødeligt MI eller ikke-dødelig apopleksi, N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
<i>Hazard ratio vs. placebo (95,02 % CI)[*]</i>		0,86 (0,74; 0,99)
<i>p-værdi for superioritet</i>		0,0382
CV død, N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
<i>Hazard ratio vs. placebo (95 % CI)</i>		0,62 (0,49; 0,77)
<i>p-værdi</i>		< 0,0001
Ikke-dødeligt MI, N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
<i>Hazard ratio vs. placebo (95 % CI)</i>		0,87 (0,70; 1,09)
<i>p-værdi</i>		0,2189
Ikke-dødelig apopleksi, N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
<i>Hazard ratio vs. placebo (95 % CI)</i>		1,24 (0,92; 1,67)
<i>p-værdi</i>		0,1638
Mortalitet uanset årsag, N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
<i>Hazard ratio vs. placebo (95 % CI)</i>		0,68 (0,57; 0,82)
<i>p-værdi</i>		< 0,0001
Ikke-CV mortalitet, N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
<i>Hazard ratio vs. placebo (95 % CI)</i>		0,84 (0,60; 1,16)

CV = kardiovaskulær, MI = myokardieinfarkt

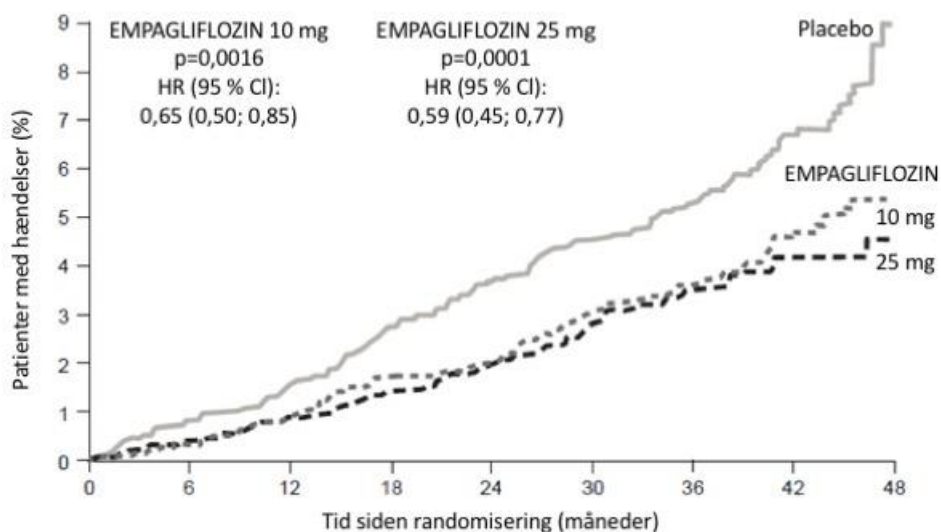
^a Behandlet sæt, dvs. patienter, der har fået mindst én dosis forsøgslægemiddel

^b Puljede doser af empagliflozin 10 mg og 25 mg

* Da data fra studiet indgår i en interim-analyse, er der anvendt et to-sidet 95,02 %-konfidensinterval, hvilket svarer til $p < 0,0498$ for signifikans.

Figur 1 Tid til forekomst af kardiovaskulær død i EMPA-REG OUTCOME-studiet

Individuelle empagliflozin-doser versus placebo



	Antal i risiko									
EMPAGLIFLOZIN 10 mg	2.345	2.327	2.305	2.274	2.055	1.542	1.303	847	201	
EMPAGLIFLOZIN 25 mg	2.342	2.324	2.303	2.282	2.073	1.537	1.314	875	213	
Placebo	2.333	2.303	2.280	2.243	2.012	1.503	1.281	825	177	

Faste-plasma-glucose

I fire placebokontrollerede studier sås middelændringer fra *baseline* i forhold til placebo i 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]), når empagliflozin blev givet som monoterapi eller i kombinationsbehandling til metformin, pioglitazon eller metformin plus et sulfonylurinstof. Denne virkning blev observeret efter 24 uger og opretholdt i 76 uger.

2-timers postprandial glucose

Behandling med empagliflozin som supplement til metformin eller metformin og et sulfonylurinstof medførte et klinisk relevant fald i 2 timers postprandial glucose (måltidstolerancetest) ved 24 uger (supplement til metformin: placebo +5,9 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -46,0 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -44,6 mg/dl, supplement til metformin og et sulfonylurinstof: placebo -2,3 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -35,7 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -36,6 mg/dl).

Patienter med høj *baseline*-HbA1c >10 %

I en præspecificeret puljet analyse af tre fase 3-studier gav behandling med open-label empagliflozin 25 mg hos patienter med svær hyperglykæmi (N=184, gennemsnitlig HbA1c 11,15 % ved *baseline*) en klinisk relevant reduktion i HbA1c fra *baseline* på 3,27 % i uge 24; hverken placebo eller empagliflozin 10 mg indgik som behandlingsarme i dette studie.

Kropsvægt

I en præspecificeret puljet analyse af 4 placebokontrollerede studier gav behandling med empagliflozin en reduktion i kropsvægt (-0,24 kg for placebo, -2,04 kg for empagliflozin 10 mg og -2,26 kg for empagliflozin 25 mg) ved uge 24, som blev opretholdt op til uge 52 (-0,16 kg for placebo, -1,96 kg for empagliflozin 10 mg og -2,25 kg for empagliflozin 25 mg).

Blodtryk

I et 12 ugers dobbeltblindet, placebokontrolleret studie undersøgte empagliflozins virkning og sikkerhed hos patienter med type 2-diabetes og højt blodtryk på forskellige antidiabetika og op til 2 antihypertensive behandlinger. Behandling med empagliflozin én gang dagligt medførte en statistisk signifikant forbedring i HbA1c og i 24 timers systolisk og diastolisk middelblodtryk bestemt ved ambulatorisk blodtryksmonitorering (tabel 11). Behandling med empagliflozin gav reduktioner i siddende SBP og DBP.

Tabel 11: Effekteresultater ved 12 uger i et placebokontrolleret studie med empagliflozin hos patienter med type 2-diabetes og ikke-kontrolleret blodtryk^a

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

^a Fuldstændigt analysedatasæt (FAS)

¹ LOCF, værdier efter akut blodsukkerregulerende behandling er censureret fra

² Middelværdi justeret for baseline-HbA1c, baseline-eGFR, geografisk region og antal antihypertensive lægemidler

³ LOCF, værdier efter akut blodsukkerregulerende eller ændret antihypertensiv -behandling, er censureret fra

⁴ Middelværdi justeret for baseline-SBP, baseline-HbA1c, baseline-eGFR, geografisk region og antal antihypertensive lægemidler

⁵ Middelværdi justeret for baseline-DBP, baseline-HbA1c, baseline-eGFR, geografisk region og antal antihypertensive lægemidler

* p-værdi <0,0001

** p-værdi <0,001

I en præspecificeret puljet analyse af 4 placebokontrollerede studier gav behandling med empagliflozin et fald i systolisk blodtryk (empagliflozin 10 mg: -3,9 mmHg; empagliflozin 25 mg: -4,3 mmHg) sammenlignet med placebo (-0,5 mmHg) og i diastolisk blodtryk (empagliflozin 10 mg: -1,8 mmHg; empagliflozin 25 mg: -2,0 mmHg) sammenlignet med placebo (-0,5 mmHg) ved uge 24, som blev bevaret op til uge 52.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Jardiance i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved type 2-diabetes mellitus (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Empagliflozins farmakokinetik er udførligt undersøgt hos raske frivillige og hos type 2-diabetespatienter. Efter oral administration absorberedes empagliflozin hurtigt, og peak-plasmakoncentrationer forekom med en median t_{\max} på 1,5 time efter dosering. Derefter faldt plasmakoncentrationerne på en bifasisk måde med en hurtig fordelingsfase og en relativ langsom terminalfase. Middel-AUC for plasma i steady state og C_{\max} var 1870 nmol x time/l og 259 nmol/l for empagliflozin 10 mg én gang dagligt og 4740 nmol x time/l og 687 nmol/l for empagliflozin 25 mg og én gang dagligt. Systemisk eksponering af empagliflozin steg på en dosisproportional måde. De farmakokinetiske parametre for empagliflozin ved enkelt dosering og i steady state var de samme, hvilket tyder på en lineær farmakokinetik i forhold til tid. Der var ingen klinisk relevante forskelle i empagliflozins farmakokinetik mellem raske frivillige og patienter med type 2-diabetes.

Administration af empagliflozin 25 mg efter indtagelse af et fedt- og kalorierigt måltid resulterede i en lidt lavere eksponering. AUC faldt med ca. 16 % og C_{\max} med ca. 37 % sammenlignet med faste. Den observerede virkning af mad på empagliflozins farmakokinetik blev ikke betragtet som værende klinisk relevant, og empagliflozin kan administreres med eller uden mad.

Fordeling

Det tilsyneladende fordelingsvolumen i steady state blev anslået til at være 73,8 l baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse. Efter administration af en oral [^{14}C]-empagliflozinopløsning til raske frivillige var fordelingen til røde blodceller ca. 37 % og plasmaproteinbindingen var 86 %.

Biotransformation

Der blev ikke påvist nogen større metabolitter af empagliflozin i humant plasma, og de hyppigste metabolitter var tre glucuronidkonjugater (2-, 3- og 6-O-glucuronid). Den systemiske eksponering for de enkelte metabolitter var mindre end 10 % af det samlede lægemiddelrelaterede materiale. *In vitro*-forsøg tyder på, at den primære metaboliseringsvej for empagliflozin hos mennesker er glucuronidering ved uridin 5'-diphospho-glucuronosyltransferase UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 og UGT1A9.

Elimination

Baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse blev den tilsyneladende terminale halveringstid for elimination anslået til at være 12,4 timer, og tilsyneladende oral clearance var 10,6 l/time. Variabiliteten mellem patienter og restvariabiliteten for oral clearance af empagliflozin var henholdsvis 39,1 % og 35,8 %. Ved dosering en gang dagligt blev steady state med hensyn til plasmakoncentrationer af empagliflozin nået efter den femte dosis. I overensstemmelse med halveringstiden blev der observeret 22 % akkumulering med hensyn til plasma-AUC i steady state. Efter administration af en oral dosis [^{14}C]-empagliflozin til raske frivillige blev ca. 96 % af den lægemiddelrelaterede radioaktivitet udskilt i fæces (41 %) eller urin (54 %). Hovedparten af den lægemiddelrelaterede radioaktivitet, der blev genfundet i fæces, var uforandret lægemiddelstof og ca. halvdelen af den lægemiddelrelaterede radioaktivitet, der blev genfundet i urin, var uforandret lægemiddelstof.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med mild, moderat eller svær nedsat nyrefunktion (eGFR <30 - <90 ml/min/1,73 m²) og patienter med nyresvigt/terminal nyresygdom (ESRD) steg empagliflozins AUC med henholdsvis ca. 18 %, 20 %, 66 % og 48 % sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. Peak-plasmakoncentrationer af empagliflozin var de samme hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion

og nyresvigt/ESRD sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. Peak-plasmakoncentrationer af empagliflozin var omtrent 20 % højere hos patienter med mild og svær nedsat nyrefunktion sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. Den farmakokinetiske populationsanalyse viste, at oralt administreret empagliflozins tilsyneladende clearance faldt med et fald i eGFR, der førte til øget lægemiddeleksponering.

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med mild, moderat og svær nedsat leverfunktion ifølge Child-Pugh-klassifikationen steg empagliflozins AUC med ca. 23 %, 47 % og 75 % og C_{\max} med henholdsvis ca. 4 %, 23 % og 48 % sammenlignet med patienter med normal leverfunktion.

Body Mass Index (BMI)

Baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse havde BMI ingen klinisk relevant indvirkning på empagliflozins farmakokinetik. I denne analyse blev AUC anslået til at være henholdsvis 5,82 %, 10,4 % og 17,3 % lavere hos patienter med et BMI på 30, 35 og 45 kg/m² sammenlignet med patienter med et BMI på 25 kg/m².

Køn

Baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse havde køn ingen klinisk relevant indvirkning på empagliflozins farmakokinetik.

Etnisk oprindelse

I den farmakokinetiske populationsanalyse blev AUC anslået til at være 13,5 % højere hos asiater med et BMI på 25 kg/m² sammenlignet med ikke-asiater med et BMI på 25 kg/m².

Ældre

Baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse havde alder ingen klinisk relevant indvirkning på empagliflozins farmakokinetik.

Pædiatrisk population

Et pædiatrisk fase 1-studie undersøgte farmakokinetikken og farmakodynamikken for empagliflozin (5 mg, 10 mg og 25 mg) hos børn og unge i alderen ≥ 10 til < 18 år med type 2 diabetes mellitus. Det observerede farmakokinetiske og farmakodynamiske respons var i overensstemmelse med responset hos voksne personer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet, fertilitet og tidlig fosterudvikling.

I langsigtede toksicitetsstudier hos gnavere og hunde blev der observeret tegn på toksicitet ved eksponeringer, der var større end eller lig med 10 gange den kliniske dosis empagliflozin. Toksiciteten stemte for det meste overens med sekundær farmakologi med relation til tab af glucose via urin og elektrolytubalancer, herunder nedsat kropsvægt og kropsfedt, øget fødeindtagelse, diarré, dehydrering, nedsat serumglucose og stigninger i andre serumparametre, der afspejler øget proteinmetabolisme og gluconeogenese, urinforandringer som for eksempel polyuri og glucosuri og mikroskopiske forandringer, herunder mineralisering i nyrene og visse bløddele og vaskulære væv. Den mikroskopiske evidens for virkningerne af overdreven farmakologi på nyrene, der blev observeret hos visse arter, omfattede tubulær dilatation og mineralisering i tubuli og pelvis ved ca. 4 gange den kliniske AUC-eksponering for empagliflozin, der er forbundet med en dosis på 25 mg.

Empagliflozin er ikke genotoksisk.

I et 2-årigt carcinogenicitetsstudie øgede empagliflozin ikke forekomsten af tumorer hos hunrotter op til den højeste dosis på 700 mg/kg/dag, hvilket svarer til ca. 72 gange den maksimale kliniske AUC-eksponering for empagliflozin. Hos hanrotter blev der observeret behandlingsrelaterede benigne

vaskulære proliferative læsioner (hæmangiomer) i den mesenteriske lymfekirtel ved den højeste dosis, men ikke ved 300 mg/kg/dag, hvilket svarer til ca. 26 gange den maksimale kliniske eksponering for empagliflozin. Interstitielle celletumorer i testes blev observeret med en højere forekomst hos rotter ved 300 mg/kg/dag og derover, men ikke ved 100 mg/kg/dag, hvilket svarer til ca. 18 gange den maksimale kliniske eksponering for empagliflozin. Begge tumorer er almindelige hos rotter, og det er ikke sandsynligt, at de har relevans for mennesker.

Empagliflozin øgede ikke forekomsten af tumorer hos hunmus ved doser på op til 1000 mg/kg/dag, hvilket svarer til ca. 62 gange den maksimale kliniske eksponering for empagliflozin. Empagliflozin inducerede nyretumorer hos hanmus ved 1000 mg/kg/dag, men ikke ved 300 mg/kg/dag, hvilket svarer til ca. 11 gange den maksimale kliniske eksponering for empagliflozin. Disse tumorer virkningsmekanisme afhænger af hanmusens naturlige disponering for nyrepatologi og en metabolisk signalvej, der ikke afspejler menneskers. Hanmusenes nyretumorer betragtes ikke som værende relevante for mennesker.

Ved eksponeringer, der i tilstrækkelig grad oversteg eksponeringen hos mennesker efter terapeutiske doser, havde empagliflozin ingen utilsigtede virkninger på fertilitet eller tidlig fosterudvikling. Empagliflozin administreret under organogenesen var ikke teratogent. Kun ved maternelt toksiske doser forårsagede empagliflozin også bøjede knogler i ekstremiteter hos rotter og øget embryoføtal tab hos kaniner.

I præ- og postnatale toksicitetsstudier hos rotter blev der observeret nedsat vægtøgning hos afkommet ved maternelle eksponeringer på ca. 4 gange den maksimale kliniske eksponering for empagliflozin. En sådan virkning blev ikke observeret ved en systemisk eksponering lig med den maksimale kliniske eksponering for empagliflozin. Relevansen af dette fund for mennesker er uvis.

I et toksicitetsstudie hos unge rotter, hvor empagliflozin blev administreret fra dag 21 til dag 90 postnalt, sås der kun minimal til let dilatation af nyretubuli og nyrepelvis ved en dosis på 100 mg/kg/dag, hvilket svarer til ca. 11 gange den maksimale kliniske dosis på 25 mg. Disse fund var ikke til stede efter en behandlingsfri restitutionsperiode på 13 uger.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Tabletterne:

Lactosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose
Hydroxypropylcellulose
Croscarmellosenatrium
Kolloid vandfri silica
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Talcum
Macrogol (400)
Jernoxid, gul (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Perforerede enkelt-dosisblister af PVC/aluminium.

Pakningsstørrelser på 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 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Jardiance 10 mg filmovertrukne tabletter

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

Jardiance 25 mg filmovertrukne tabletter

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. maj 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

08. januar 2018

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

Tilskudsstatus: Generelt tilskud

Udleveringsgruppe: B

Pris: Dagsaktuel pris findes på www.medicinpriser.dk