

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

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.

Hjelpestoff(er) 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.

Hjelpestoff(er) 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

Jardiance er indisert til behandling av voksne med 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, effekt på glykemisk kontroll og kardiovaskulære hendelser, og populasjonene som er studert.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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).

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).

Spesielle pasientgrupper

Nedsatt nyrefunksjon

På grunn av virkningsmekanismen er den glykemiske effekten av empagliflozin avhengig av nyrefunksjonen. Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73 m² eller $CrCl \geq 60$ ml/min.

Empagliflozin skal ikke initieres hos pasienter med $eGFR < 60$ ml/min/1,73 m² eller $CrCl < 60$ ml/min. Hos pasienter som tolererer empagliflozin og hvor $eGFR$ er under 60 ml/min/1,73 m² eller $CrCl$ er under 60 ml/min, bør dosen med empagliflozin justeres til eller opprettholdes på 10 mg én gang daglig. Empagliflozin skal seponeres når $eGFR$ er under 45 ml/min/1,73 m² eller $CrCl$ er under 45 ml/min (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Empagliflozin skal ikke brukes hos pasienter med terminal nyresykdom (ESRD) eller hos pasienter på dialyse da det ikke er forventet effekt hos disse pasientene (se pkt. 4.4 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). Initierting av empagliflozin er ikke anbefalt hos pasienter over 85 år, på grunn av begrenset klinisk erfaring (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av empagliflozin hos barn og ungdom har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Tablettene kan tas med eller uten mat og svelges hele med vann. Dersom pasienten glemmer å ta en dose, bør den tas så snart pasienten husker det. Det bør ikke tas dobbelt dose i løpet av én dag.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Jardiance skal ikke brukes hos pasienter med diabetes type 1 eller til behandling av diabetisk ketoacidose.

Diabetisk ketoacidose

Sjeldne tilfeller av diabetisk ketoacidose (DKA), inkludert livstruende tilfeller, er rapportert i kliniske studier og etter markedsføring hos pasienter 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 DKA.

Risikoen for diabetisk 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 DKA.

Behandling skal avbrytes hos pasienter som er innlagt på sykehus for større kirurgiske inngrep eller akutte, alvorlige sykdommer. I begge tilfeller kan behandlingen med empagliflozin gjenopptas så snart 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 DKA 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 insulinose 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 DKA under behandling med SGLT2-hemmer anbefales ikke, med mindre en annen klar utløsende faktor er påvist og løst.

Sikkerhet og effekt av empagliflozin hos pasienter med diabetes type 1 er ikke fastslått, og empagliflozin skal ikke brukes til behandling av pasienter med diabetes type 1. Begrensede data fra kliniske studier antyder at DKA forekommer med frekvensen vanlig hos pasienter med diabetes type 1 som behandles med SGLT2-hemmere.

Nedsatt nyrefunksjon

Jardiance skal ikke initieres hos pasienter med eGFR under 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl < 60 ml/min. Hos pasienter som tolererer empagliflozin og hvor eGFR er under 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl er < 60 ml/min, bør dosen med empagliflozin justeres til eller opprettholdes på 10 mg én gang daglig. Empagliflozin skal seponeres når eGFR er under 45 ml/min/1,73 m² eller CrCl er under 45 ml/min. Empagliflozin skal ikke brukes hos pasienter med ESRD eller hos pasienter på dialyse da det ikke er forventet effekt hos disse pasientene (se pkt. 4.2 og 5.2).

Overvåking av nyrefunksjon

På grunn av virkningsmekanismen er den glykemiske effekten av empagliflozin avhengig av nyrefunksjonen. Derfor anbefales det å vurdere nyrefunksjonen:

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

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).

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). Terapeutisk erfaring hos pasienter over 85 år er begrenset. Det er ikke anbefalt å initiere behandling med empagliflozin i denne populasjonen (se pkt. 4.2).

Risiko for volumdepleksjon

Basert på virkningsmåten til SGLT-2-hemmere, kan osmotisk diurese sammen med terapeutisk 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.

Urinveisinfeksjoner

I en samlet analyse av placebokontrollerte dobbeltblinde kliniske studier av 18 til 24-ukers varighet, var frekvensen av urinveisinfeksjon rapportert som bivirkning den samme for pasienter behandlet med empagliflozin 25 mg og placebo og høyere hos pasienter behandlet med empagliflozin 10 mg (se pkt. 4.8). Kompliserte urinveisinfeksjoner (inkludert alvorlige urinveisinfeksjoner, pyelonefritt eller urosepsis) forekom med en lignende frekvens hos pasienter behandlet med empagliflozin som med placebo. Et midlertidig avbrudd av empagliflozin bør allikevel vurderes hos pasienter med kompliserte urinveisinfeksjoner.

Hjertesvikt

Erfaring med New York Heart Association (NYHA) klasse I-II er begrenset, og det er ingen erfaring fra kliniske studier med empagliflozin i NYHA klasse III-IV. I EMPA-REG OUTCOME studien var 10,1 % av pasientene rapportert å ha hjertesvikt ved baseline. Reduksjonen i kardiovaskulær død hos disse pasientene var konsistent med funnet i hele studiepopulasjonen.

Laboratorie vurderinger av urin

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

Laktose

Tablettene inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

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 brystkreftrresistent 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 på empagliflozin er ikke undersøkt. Samtidig medisinerings med kjente induktorer av UGT-enzymene bør unngås på grunn av en potensiell risiko for redusert effekt.

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 verken hemmer, inaktiverer eller inducerer 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 legemidler 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.

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 fosterutvikling. 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

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 3534 pasienter inkludert og av disse ble 1183 behandlet med placebo og 2351 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 sulfonyleurea eller insulin (se beskrivelse av bivirkninger).

Tabellarisk oversikt over bivirkninger

Bivirkninger klassifisert etter organklasser 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 ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), eller svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1: Bivirkninger rapportert i placebokontrollerte studier

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>		Vaginal moniliasis, vulvovaginitt, balanitt og andre genitale infeksjoner ^a Urinveisinfeksjon ^a		
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	Hypoglykemi (ved bruk med sulfonyleurea eller insulin) ^a	Tørste		Diabetisk ketoacidose ^{a, b}
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>		Pruritus (generell)		
<i>Karsykdommer</i>			Volumdeplesjon ^a	
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>		Økt urinering ^a	Dysuri	
<i>Undersøkelser</i>			Økt serumkreatinin/ reduert glomerulær filtrasjonsrate ^a Økt hematokrit ^c Økte serumlipider ^d	

^a for ytterligere informasjon, se avsnitt nedenfor

^b hentet fra erfaring etter markedsføring

^c Gjennomsnittlig endring fra baseline for hematokrit var 3,4 % og 3,6 % for henholdsvis 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.

^d Gjennomsnittlig prosentvis økning fra baseline for henholdsvis empagliflozin 10 mg og 25 mg mot placebo, var for total kolesterol 4,9 % og 5,7 % mot 3,5 %; HDL-kolesterol 3,3 % og 3,6 % mot 0,4 %; LDL-kolesterol 9,5 % og 10,0 % mot 7,5 %; triglycider 9,2 % og 9,9 % mot 10,5 %. * 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 sulfonyleurea (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).

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: 1,6 %, empagliflozin 25 mg: 0,5 %, placebo: 1,6 % i løpet av de første 18 ukene med behandling når insulin ikke kunne justeres og i løpet av studien på 52 uker).

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.

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 %).

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.

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 meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Enkeldoser på opptil 800 mg empagliflozin (tilsvarende 32 ganger den høyeste anbefalte daglige dosen) hos friske frivillige og gjentatte daglige doser på opptil 100 mg empagliflozin (tilsvarende 4 ganger den høyeste anbefalte daglige dosen) 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, andre blodglukosesenkende midler, ekskl. insulin, ATC-kode: A10BX12

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 5000 ganger mer selektiv for SGLT2 versus SGLT1, hovedtransportøren ansvarlig for glukoseabsorpsjon i tarmen. SGLT2 uttrykkes i stor grad i nyrene, mens uttrykket 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 blodtrykksreduksjon. Glukosurien, natriuresen og den osmotiske diuresen observert med empagliflozin kan bidra til forbedringen av kardiovaskulære resultater.

Klinisk effekt og sikkerhet

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 9295 fikk empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 4165 pasienter; empagliflozin 25 mg: 5130 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/1000 mg, 12,5 mg/500 mg, og 12,5 mg/1000 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: Effektresultater 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 1000 mg	+ Met 2000 mg	Ingen Met	+ Met 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	Ingen Met	1000 mg	2000 mg
N	169	171	172	170	170	167	171	170
HbA1c (%)								
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 7020 pasienter behandlet (empagliflozin 10 mg: 2345, empagliflozin 25 mg: 2342, placebo: 2333) 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 redusere 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 mht. å forhindre kardiovaskulær mortalitet har ikke blitt endelig etablert for brukere av 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	2333	4687
Tid til første hendelse av KV død, ikke-fatal MI, eller ikke-fatal slag N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Hazard ratio 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)
Hazard ratio mot placebo (95 % KI)		0,62 (0,49, 0,77)
p-verdi		<0,0001
Ikke-fatal MI N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Hazard ratio mot placebo (95 % KI)		0,87 (0,70, 1,09)
p-verdi		0,2189
Ikke-fatal slag N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Hazard ratio 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)
Hazard ratio mot placebo (95 % KI)		0,68 (0,57, 0,82)
p-verdi		<0,0001
Ikke-KV mortalitet N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Hazard ratio mot placebo (95 % KI)		0,84 (0,60, 1,16)

KV = kardiovaskulær, MI = myokardinfarkt

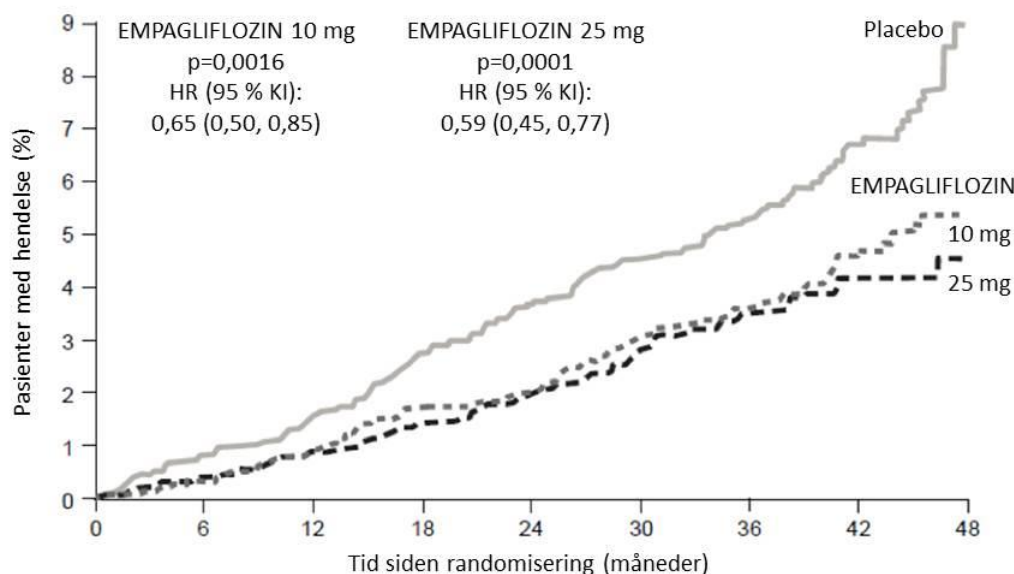
^a Behandlet sett (TS), dvs. pasienter som hadde fått minst en dose av det legemidlet studien omhandler.

^b Sammenslåtte 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 første tilfelle av 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

Fastende plasmaglukose

I fire placebokontrollerte studier førte behandling med empagliflozin som monoterapi eller tilleggshandling 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 (matoleransetest) 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: Effektresultater 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.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Jardiance i én eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved diabetes mellitus type 2 (se punkt 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik 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 1870 nmol.t og 259 nmol/l med empagliflozin 10 mg og 4740 nmol.t 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 (ESRD), 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/ESRD 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

Studier som beskriver farmakokinetikken til empagliflozin hos pediatriske pasienter er ikke utført.

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 celletumorer 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 1000 mg/kg/dag, noe som tilsvarer omtrent 62 ganger den maksimale kliniske eksponeringen av empagliflozin. Empagliflozin induerte nyretumorer hos hannmus ved 1000 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 metabolisme 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 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose
Hydroksypropylcellulose
Krysskarmellosenatrium
Vannfri kolloidal silika
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 tablett.

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
D-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

10. OPPDATERINGSDATO

19. januar 2017

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