

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Jardiance 10 mg filmomhulde tabletten  
Jardiance 25 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### Jardiance 10 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 10 mg empagliflozine.

#### Hulpstoffen met bekend effect

Elke tablet bevat lactosemonohydraat equivalent aan 154,3 mg waterrijke lactose.

### Jardiance 25 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 25 mg empagliflozine.

#### Hulpstoffen met bekend effect

Elke tablet bevat lactosemonohydraat equivalent aan 107,4 mg waterrijke lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

### Jardiance 10 mg filmomhulde tabletten

Ronde, lichtgele, biconvexe, filmomhulde tablet met afgeschuinde rand, met de inscriptie 'S10' aan de ene kant en het logo van Boehringer Ingelheim aan de andere kant (tabletdiameter: 9,1 mm).

### Jardiance 25 mg filmomhulde tabletten

Ovale, lichtgele, biconvexe, filmomhulde tablet met de inscriptie 'S25' aan de ene kant en het logo van Boehringer Ingelheim aan de andere kant (tabletlengte: 11,1 mm, tabletbreedte: 5,6 mm).

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Diabetes mellitus type 2

Jardiance is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met onvoldoende gereguleerde diabetes mellitus type 2 als aanvulling op dieet en lichaamsbeweging

- als monotherapie als metformine niet geschikt geacht wordt vanwege intolerantie
- als aanvulling op andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes

Voor studieresultaten met betrekking tot combinaties, werkzaamheid op bloedglucoseregulatie en cardiovasculaire gebeurtenissen, en de onderzochte populaties, zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.1.

## Hartfalen

Jardiance is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met symptomatisch chronisch hartfalen.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

##### Diabetes mellitus type 2

De aanbevolen aanvangsdosering is 10 mg empagliflozine eenmaal daags voor monotherapie en aanvullende combinatietherapie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes. Bij patiënten die empagliflozine 10 mg eenmaal daags verdragen en die een eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> hebben en bij wie een strakkere bloedglucoseregulatie nodig is, kan de dosis worden verhoogd naar 25 mg eenmaal daags. De maximale dagelijkse dosis is 25 mg (zie hieronder en rubriek 4.4).

##### Hartfalen

De aanbevolen dosering is 10 mg empagliflozine eenmaal daags.

##### Alle indicaties

Als empagliflozine wordt gebruikt in combinatie met een sulfonylureumderivaat of met insuline, kan worden overwogen om de dosering van het sulfonylureumderivaat of de insuline te verlagen om de kans op hypoglykemie te verminderen (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Als een dosis wordt overgeslagen, moet deze worden ingenomen zodra de patiënt dit beseft. Er mag geen dubbele dosis op dezelfde dag worden ingenomen.

#### Speciale patiëntgroepen

##### *Nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met diabetes mellitus type 2 is de glykemische werkzaamheid van empagliflozine afhankelijk van de nierfunctie. Ter vermindering van het cardiovasculaire risico dient als aanvulling op de standaardzorg een dosis van 10 mg empagliflozine eenmaal daags te worden toegepast bij patiënten met een eGFR onder 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (zie tabel 1). Omdat de glucose-verlagende werking van empagliflozine minder is bij patiënten met matige nierinsufficiëntie en waarschijnlijk afwezig is bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, dient de toevoeging van andere anti-hyperglykemische middelen te worden overwogen als verdere glykemische regulering nodig is. Voor adviezen over dosisaanpassing met betrekking tot de eGFR of CrCl, zie tabel 1.

Tabel 1: Adviezen over dosisaanpassing<sup>a</sup>

Indicatie	eGFR [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ] of CrCl [ml/min]	Totale dagelijkse dosis
Diabetes mellitus type 2	≥ 60	Start met 10 mg empagliflozine.  Bij patiënten die 10 mg empagliflozine verdragen en aanvullende glykemische regulering nodig hebben, mag de dosis worden verhoogd naar 25 mg empagliflozine.
	45 tot < 60	Start met 10 mg empagliflozine. <sup>b</sup>  Ga door met 10 mg empagliflozine bij patiënten die al Jardiance gebruiken.
	30 tot < 45 <sup>b</sup>	Start met 10 mg empagliflozine.  Ga door met 10 mg empagliflozine bij patiënten die al Jardiance gebruiken.
	< 30	Empagliflozine wordt niet aanbevolen.
Hartfalen (met of zonder diabetes mellitus type 2)	≥ 20	De aanbevolen dagelijkse dosis is 10 mg empagliflozine.
	< 20	Empagliflozine wordt niet aanbevolen.

<sup>a</sup> Zie rubriek 4.4, 4.8, 5.1 en 5.2

<sup>b</sup> Patiënten met diabetes mellitus type 2 en vastgestelde cardiovasculaire ziekte

Voor de behandeling van hartfalen bij patiënten met of zonder diabetes mellitus type 2 mag worden gestart met empagliflozine 10 mg of mag ermee worden doorgedaan tot een eGFR van 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> of een CrCl van 20 ml/min.

Empagliflozine dient niet te worden gebruikt bij patiënten met terminale nierziekte (ESRD) of bij dialysepatiënten. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om het gebruik van empagliflozine te ondersteunen bij deze patiënten (zie rubrieken 4.4, 5.1 en 5.2).

#### *Leverinsufficiëntie*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een leverinsufficiëntie. Blootstelling aan empagliflozine is verhoogd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Therapeutische ervaring bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis is beperkt en daarom wordt gebruik in deze populatie niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

#### *Ouderen*

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen op basis van leeftijd. Bij patiënten van 75 jaar en ouder moet rekening worden gehouden met een verhoogd risico op volumedepletie (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van empagliflozine bij kinderen en adolescenten zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Wijze van toediening

De tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen, en in hun geheel worden doorgeslikt met water.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (een van de) in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

### Ketoacidose

Zeldzame, waaronder levensbedreigende en fatale gevallen van ketoacidose zijn gemeld bij patiënten met diabetes mellitus die behandeld werden met SGLT2-remmers, inclusief empagliflozine. Bij een aantal van deze meldingen presenteerde de aandoening zich atypisch met alleen matig verhoogde bloedglucosewaarden, onder de 14 mmol/l (250 mg/dl). Het is niet bekend of het waarschijnlijker is dat ketoacidose bij hogere doseringen van empagliflozine optreedt.

In het geval van niet-specifieke symptomen zoals nausea, braken, anorexie, buikpijn, overmatige dorst, ademhalingsmoeilijkheden, verwardheid, ongewone vermoeidheid of slaperigheid moet rekening worden gehouden met het risico op ketoacidose. Patiënten dienen onmiddellijk op ketoacidose te worden onderzocht als deze symptomen zich voordoen, ongeacht de bloedsuikerspiegel.

Bij patiënten bij wie ketoacidose wordt vermoed of gediagnosticeerd, dient de behandeling met empagliflozine onmiddellijk te worden gestaakt.

De behandeling dient te worden onderbroken bij patiënten die worden opgenomen in het ziekenhuis voor grote chirurgische ingrepen of voor ernstige acute medische aandoeningen. Monitoring van ketonen wordt aanbevolen bij deze patiënten. Het meten van ketonenwaarden in het bloed heeft de voorkeur boven meten in de urine. Behandeling met dit middel kan opnieuw worden gestart wanneer de ketonenwaarden normaal zijn en de toestand van de patiënt is gestabiliseerd.

Voor aanvang van de behandeling met empagliflozine, dienen factoren in de voorgeschiedenis van de patiënt die predisponerend kunnen zijn voor ketoacidose, in aanmerking te worden genomen.

Patiënten die een hoger risico op ketoacidose kunnen lopen, zijn o.a. patiënten met een lage bètacelfunctiereserve (bijv. patiënten met diabetes type 2 met lage C-peptide, latente auto-immuun diabetes bij volwassenen (LADA) of patiënten met een geschiedenis van pancreatitis), patiënten met aandoeningen die leiden tot beperkte inname van voedsel of ernstige uitdroging, patiënten bij wie de insulinedosering is verlaagd en patiënten met een verhoogde insulinebehoefte als gevolg van een acute medische aandoening, operatie of alcoholmisbruik. Bij deze patiënten dienen SGLT2-remmers met voorzichtigheid te worden gebruikt.

Het wordt afgeraden om een behandeling met SGLT2-remmers te herstarten bij patiënten die ketoacidose hebben ervaren tijdens een eerdere behandeling met SGLT2-remmers, tenzij een andere duidelijke precipiterende factor is geïdentificeerd en verholpen.

Jardiance mag niet gebruikt worden voor de behandeling van patiënten met diabetes type 1. Gegevens van een klinisch onderzoeksprogramma tonen aan dat diabetes type 1 patiënten, behandeld met empagliflozine 10 mg en 25 mg als aanvulling op insuline, vaker voorvallen van ketoacidose hadden ten opzichte van placebo.

### Nierinsufficiëntie

Voor de indicatie van diabetes mellitus type 2 bij patiënten met een eGFR onder 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> of een CrCl onder 60 ml/min dient de dagelijkse dosis van empagliflozine te worden beperkt tot 10 mg (zie rubriek 4.2). Empagliflozine wordt niet aanbevolen bij een eGFR onder 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> of een CrCl onder 30 ml/min.

Voor de indicatie van hartfalen wordt Jardiance niet aanbevolen bij patiënten met een eGFR < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Empagliflozine dient niet te worden gebruikt bij patiënten met ESRD of bij dialysepatiënten. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om het gebruik van empagliflozine bij deze patiënten te

ondersteunen (zie rubrieken 4.2, 5.1 en 5.2).

#### Monitoren van nierfunctie

Beoordeling van de nierfunctie wordt als volgt aanbevolen:

- Voordat gestart wordt met empagliflozine en regelmatig tijdens de behandeling, d.w.z. ten minste jaarlijks (zie rubrieken 4.2, 4.8, 5.1 en 5.2)
- Voordat gestart wordt met een gelijktijdig te gebruiken geneesmiddel dat een negatief effect kan hebben op de nierfunctie.

#### Risico op volumedepletie

Gebaseerd op de werkingwijze van SGLT2-remmers kan osmotische diurese bij glucosurie leiden tot een geringe afname van de bloeddruk (zie rubriek 5.1). Daarom is voorzichtigheid geboden bij patiënten voor wie een empagliflozine-geïnduceerde daling van de bloeddruk een risico kan vormen, zoals patiënten met bekende cardiovasculaire aandoeningen, patiënten met antihypertensieve therapie met een geschiedenis van hypotensie of patiënten van 75 jaar en ouder.

In geval van omstandigheden die kunnen leiden tot vochtverlies (bv. gastro-intestinale ziekte), wordt zorgvuldige controle van de volumestatus (bv. lichamelijk onderzoek, bloeddrukmetingen, laboratoriumtests waaronder hematocriet) en elektrolyten aanbevolen voor patiënten die empagliflozine krijgen. Tijdelijke onderbreking van de behandeling met empagliflozine moet worden overwogen totdat het vloeistofverlies is gecorrigeerd.

#### Ouderen

Het effect van empagliflozine op glucose-excretie in de urine is geassocieerd met osmotische diurese, wat de hydratatiestatus kan beïnvloeden. Patiënten van 75 jaar en ouder kunnen een verhoogd risico op volumedepletie hebben. Een groter aantal van deze patiënten behandeld met empagliflozine kreeg bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie in vergelijking met placebo (zie rubriek 4.8). Daarom dient speciale aandacht gegeven te worden aan hun vochtinname in het geval van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die tot volumedepletie kunnen leiden (bv. diuretica, ACE-remmers).

#### Gecompliceerde urineweginfectie

Er zijn gevallen van gecompliceerde urineweginfecties gemeld, waaronder pyelonefritis en urosepsis, bij patiënten die werden behandeld met empagliflozine (zie rubriek 4.8). Tijdelijke onderbreking van empagliflozine moet worden overwogen bij patiënten met gecompliceerde urineweginfecties.

#### Necrotiserende fasciitis van het perineum (fournier-gangreen)

Er zijn gevallen van necrotiserende fasciitis van het perineum (ook bekend als fournier-gangreen) gemeld bij vrouwelijke en mannelijke patiënten met diabetes mellitus die SGLT2-remmers innemen. Dit is een zeldzaam maar ernstig en potentieel levensbedreigend voorval dat met spoed een chirurgische ingreep en antibiotische behandeling vereist.

Patiënten moet worden geadviseerd een arts te raadplegen als ze last hebben van een combinatie van de symptomen pijn, gevoeligheid, erytheem, of zwelling in het genitale of perineale gebied, met koorts of malaise. Wees ervan bewust dat urogenitale infectie of perineaal abces aan necrotiserende fasciitis vooraf kan gaan. Als fournier-gangreen vermoed wordt, dient de toediening van Jardiance te worden stopgezet en onmiddellijk een behandeling (waaronder antibiotica en chirurgisch debridement) te worden ingesteld.

### Amputatie van de onderste ledematen

Een toename in amputaties van de onderste ledematen (voornamelijk van de tenen) is waargenomen in klinische langetermijnstudies met een andere SGLT2-remmer. Het is niet bekend of dit een klasse-effect betreft. Het is voor alle diabetespatiënten belangrijk om goed geadviseerd te worden over standaard preventieve voetverzorging.

### Leverschade

Er zijn gevallen van leverschade gemeld met empagliflozine in klinisch onderzoek. Een causaal verband tussen empagliflozine en leverschade is niet vastgesteld.

### Verhoogde hematocriet

Er werd een stijging van de hematocriet waargenomen bij behandeling met empagliflozine (zie rubriek 4.8).

### Chronische nierschade

Er is ervaring met empagliflozine voor de behandeling van diabetes bij patiënten met chronische nierschade (eGFR  $\geq$  30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), zowel bij aanwezigheid als bij afwezigheid van albuminurie. Patiënten met albuminurie kunnen meer baat hebben bij een behandeling met empagliflozine.

### Infiltratieve ziekte of takotsubocardiomyopathie

Er is geen specifiek onderzoek uitgevoerd bij patiënten met infiltratieve ziekte of met takotsubocardiomyopathie. Daardoor is de werkzaamheid bij deze patiënten niet vastgesteld.

### Laboratoriumbepalingen urine

Door zijn werkingsmechanisme zullen patiënten die Jardiance innemen, positief testen op glucose in de urine.

### Interferentie met 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)-gehaltebepaling

Bepaling van de bloedglucoseregulatie met de 1,5-AG-gehaltebepaling wordt niet aanbevolen, aangezien metingen met 1,5-AG onbetrouwbaar zijn voor de beoordeling van de bloedglucoseregulatie bij patiënten die SGLT2-remmers gebruiken. Om de bloedglucoseregulatie te controleren dienen er andere methoden te worden gebruikt.

### Lactose

De tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

### Natrium

Elke tablet bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg), dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

### Farmacodynamische interacties

#### Diuretica

Empagliflozine kan bijdragen aan het diuretisch effect van thiazide- en lisdiuretica en kan het risico van uitdroging en hypotensie verhogen (zie rubriek 4.4).

#### Insuline en insulinesecretagogenen

Insuline en insulinesecretagogenen, zoals sulfonyleureumderivaten, kunnen het risico op hypoglykemie verhogen. Een lagere dosis insuline of insulinesecretagogeen kan daarom nodig zijn om het risico op hypoglykemie te verminderen wanneer gebruikt in combinatie met empagliflozine (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

### Farmacokinetische interacties

#### Effecten van andere geneesmiddelen op empagliflozine

*In-vitro*-gegevens suggereren dat de primaire route van metabolisme van empagliflozine bij mensen glucuronidering door uridine-5'-difosfoglucuronosyltransferases UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 en UGT2B7 is. Empagliflozine is een substraat van de humane opnametransporters OAT3, OATP1B1 en OATP1B3, maar niet van OAT1 en OCT2. Empagliflozine is een substraat van P-glycoproteïne (P-gp) en borstkankerresistentieproteïne (BCRP).

Gelijktijdige toediening van empagliflozine met probenecide, een remmer van UGT-enzymen en OAT3, resulteerde in een 26% toename van de piekplasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) van empagliflozine en een 53% toename van de oppervlakte onder de concentratie/tijd-curve (AUC). Deze veranderingen werden niet als klinisch relevant beschouwd.

Het effect van UGT-inductie (bijvoorbeeld inductie door rifampicine of fenytoïne) op empagliflozine is niet onderzocht. Gecombineerde behandeling met bekende induceerders van UGT-enzymen wordt niet aanbevolen vanwege een potentieel risico op verminderde werkzaamheid. Als een induceerder van deze UGT-enzymen gelijktijdig moet worden toegediend, is controle van de bloedglucoseregulatie ter beoordeling van de respons op Jardiance aangewezen.

Uit een interactiestudie met gemfibrozil, een *in-vitro*-remmer van OAT3 en OATP1B1/1B3-transporters, bleek dat de  $C_{max}$  van empagliflozine toenam met 15% en de AUC toenam met 59% na gelijktijdige toediening. Deze veranderingen werden niet als klinisch relevant beschouwd.

Remming van OATP1B1/1B3-transporters door gelijktijdige toediening met rifampicine resulteerde in een 75% toename van de  $C_{max}$  en een 35% toename van de AUC van empagliflozine. Deze veranderingen werden niet als klinisch relevant beschouwd.

Blootstelling aan empagliflozine was gelijk met en zonder gelijktijdige toediening met verapamil, een P-gp-remmer, wat erop wijst dat remming van P-gp geen klinisch relevant effect op empagliflozine heeft.

Interactiestudies suggereren dat de farmacokinetiek van empagliflozine niet wordt beïnvloed door gelijktijdige toediening met metformine, glimepiride, pioglitazon, sitagliptine, linagliptine, warfarine, verapamil, ramipril, simvastatine, torasemide en hydrochloorthiazide.

#### Effecten van empagliflozine op andere geneesmiddelen

Empagliflozine kan de renale lithiümexcretie verhogen en de lithiümconcentraties in het bloed kunnen dalen. De serumconcentratie van lithiüm moet vaker worden gecontroleerd na het starten met empagliflozine en na dosisaanpassingen. Voor het monitoren van de serumconcentratie van lithiüm moet de patiënt worden verwezen naar de arts die lithiüm voorschrijft.



Uit *in-vitro*-studies blijkt dat empagliflozine de CYP450-isovormen niet remt, inactiveert of induceert. Empagliflozine remt UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 of UGT2B7 niet. Geneesmiddeleninteracties tussen de belangrijkste CYP450- en UGT-isovormen met empagliflozine en gelijktijdig toegediende substraten van deze enzymen worden daarom onwaarschijnlijk geacht.

Empagliflozine remt P-gp niet bij therapeutische doses. Op basis van *in-vitro*-studies wordt het onwaarschijnlijk geacht dat empagliflozine interacties veroorzaakt met werkzame stoffen die P-gp-substraten zijn. Gelijktijdige toediening van digoxine, een P-gp-substraat, met empagliflozine resulteerde in een 6% toename van de AUC en een 14% toename van de  $C_{max}$  van digoxine. Deze veranderingen werden niet als klinisch relevant beschouwd.

Empagliflozine remt *in-vitro* bij klinisch relevante plasmaconcentraties geen humane opnametransporters zoals OAT3, OATP1B1 en OATP1B3 en daarom worden geneesmiddeleninteracties met substraten van deze opnametransporters onwaarschijnlijk geacht.

Interactiestudies uitgevoerd bij menselijke vrijwilligers suggereren dat empagliflozine geen klinisch relevant effect heeft op de farmacokinetiek van metformine, glimepiride, pioglitazon, sitagliptine, linagliptine, simvastatine, warfarine, ramipril, digoxine, diuretica en orale anticonceptiva.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van empagliflozine bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek tonen aan dat empagliflozine in zeer beperkte mate de placenta passeert tijdens de late zwangerschap, maar duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft vroege embryonale ontwikkeling. Dierstudies hebben echter nadelige effecten op de postnatale ontwikkeling aangetoond (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Jardiance te vermijden tijdens de zwangerschap.

##### Borstvoeding

Er zijn geen gegevens beschikbaar bij de mens over uitscheiding van empagliflozine in de moedermelk. Uit beschikbare toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat empagliflozine in melk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Jardiance mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

##### Vruchtbaarheid

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar het effect van Jardiance op de vruchtbaarheid bij de mens. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Jardiance heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moet worden geadviseerd voorzorgsmaatregelen te nemen om hypoglykemie tijdens het rijden en tijdens het bedienen van machines te voorkomen, vooral wanneer Jardiance gelijktijdig wordt gebruikt in combinatie met een sulfonyleureumderivaat en/of insuline.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

##### *Diabetes mellitus type 2*

Een totaal van 15 582 patiënten met diabetes type 2 werd geïnccludeerd in klinische studies om de veiligheid van empagliflozine te evalueren, van wie 10 004 patiënten empagliflozine ontvingen, hetzij

als monotherapie of in combinatie met metformine, een sulfonylureumderivaat, DPP-4-remmers of insuline.

In 6 placebogecontroleerde studies van 18 tot 24 weken werden 3 534 patiënten geïncludeerd van wie er 1 183 werden behandeld met placebo en 2 351 met empagliflozine. De totale incidentie van bijwerkingen bij patiënten behandeld met empagliflozine was gelijk aan die bij placebopatiënten. De meest frequent gemelde bijwerking was hypoglykemie wanneer er gelijktijdig een sulfonylureumderivaat of insuline was gebruikt (zie beschrijving van geselecteerde bijwerkingen).

#### Hartfalen

De EMPEROR-studies omvatten patiënten met hartfalen met ofwel verminderde ejectionfracatie (N=3 726) dan wel behouden ejectionfracatie (N=5 985), die werden behandeld met empagliflozine 10 mg of placebo. Ongeveer de helft van de patiënten had diabetes mellitus type 2. De meest frequente bijwerking van de EMPEROR-Reduced- en EMPEROR-Preserved-studies samen was volumedepletie (empagliflozine 10 mg: 11,4%; placebo: 9,7%).

Over het geheel genomen was het veiligheidsprofiel van empagliflozine in het algemeen consistent over de bestudeerde indicaties.

#### Bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen, geclassificeerd per systeem/orgaanklasse en volgens voorkeurstermen van MedDRA, die gemeld zijn bij patiënten die empagliflozine kregen in placebogecontroleerde studies, worden in onderstaande tabel weergegeven (tabel 2).

De bijwerkingen worden gerangschikt per absolute frequentie. Frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) of zeer zelden ( $< 1/10\ 000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2: Lijst met bijwerkingen (MedDRA) in tabelvorm gerapporteerd in placebogecontroleerde studies en gegevens die zijn verkregen uit postmarketingervaring

<b>Systeem/ orgaanklasse</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>		Vaginale candidiasis, vulvovaginitis, balanitis en andere genitale infecties <sup>a</sup> Urinerweginfectie (waaronder pyelonefritis en urosepsis) <sup>a</sup>		Necrotiserende fasciitis van het perineum (fournier-gangreen)*	
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Hypoglykemie (wanneer gebruikt met sulfonylureum derivaat of insuline) <sup>a</sup>	Dorst	Diabetische ketoacidose*		
<i>Maagdarmstelsel-aandoeningen</i>		Constipatie			
<i>Huid- en onderhuid-aandoeningen</i>		Pruritis (gegeneraliseerd) Rash	Urticaria Angio-oedeem		
<i>Bloedvat-aandoeningen</i>	Volume-depletie <sup>a</sup>				
<i>Nier- en urineweg aandoeningen</i>		Vaker plassen <sup>a</sup>	Dysurie		Tubulo-interstitiële nefritis
<i>Onderzoeken</i>		Serum lipiden verhoogd <sup>a</sup>	Bloed-creatinine verhoogd/ glomerulaire filtratiesnelheid verlaagd <sup>a</sup> Hematocriet verhoogd <sup>a</sup>		

<sup>a</sup> zie paragrafen hieronder voor aanvullende informatie

\* zie rubriek 4.4

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### Hypoglykemie

De frequentie van hypoglykemie was afhankelijk van de achtergrondtherapie in de respectieve studies en was gelijk voor empagliflozine en placebo als monotherapie, als aanvullende therapie op metformine, als aanvullende therapie op pioglitazon met of zonder metformine, als aanvullende therapie op linagliptine en metformine, en als aanvulling op standaard ondersteunende behandeling en voor de combinatie van empagliflozine met metformine bij geneesmiddelnatieve patiënten in vergelijking met degenen die behandeld werden met empagliflozine en metformine als individuele bestanddelen. Een verhoogde frequentie werd waargenomen wanneer gegeven als een aanvullende therapie op metformine en een sulfonylureumderivaat (empagliflozine 10 mg: 16,1%, empagliflozine 25 mg: 11,5%, placebo: 8,4%), aanvullende therapie op basale insuline met of zonder metformine en met of zonder een sulfonylureumderivaat (empagliflozine 10 mg: 19,5%, empagliflozine 25 mg:

28,4%, placebo: 20,6% tijdens de eerste 18 weken behandeling wanneer insuline niet kon worden aangepast; empagliflozine 10 mg en 25 mg: 36,1%, placebo 35,3% gedurende de studie van 78 weken) en als aanvulling op MDI-insuline met of zonder metformine (empagliflozine 10 mg: 39,8%, empagliflozine 25 mg: 41,3%, placebo: 37,2% tijdens de eerste 18 weken behandeling toen insuline niet kon worden aangepast; empagliflozine 10 mg: 51,1%, empagliflozine 25 mg: 57,7%, placebo: 58% gedurende de studie van 52 weken).

In de EMPEROR-studies naar hartfalen werden vergelijkbare frequenties van hypoglykemie waargenomen bij gebruik als aanvulling op sulfonyleureum of insuline (empagliflozine 10 mg: 6,5%; placebo: 6,7%).

#### *Ernstige hypoglykemie (gebeurtenissen die hulp vereisen)*

Er werd geen toename in ernstige hypoglykemie waargenomen bij empagliflozine vergeleken met placebo als monotherapie, als aanvullende therapie op metformine, als aanvullende therapie op metformine en een sulfonyleureumderivaat, als aanvullende therapie op pioglitazon met of zonder metformine, aanvullende therapie op linagliptine en metformine, als aanvulling op standaard ondersteunende behandeling en voor de combinatie van empagliflozine met metformine bij geneesmiddelen-naïeve patiënten in vergelijking met degenen die behandeld werden met empagliflozine en metformine als individuele bestanddelen. Een verhoogde frequentie werd waargenomen wanneer gegeven als een aanvullende therapie op basale insuline met of zonder metformine en met of zonder een sulfonyleureumderivaat (empagliflozine 10 mg: 0%, empagliflozine 25 mg: 1,3%, placebo: 0% tijdens de eerste 18 weken behandeling wanneer insuline niet kon worden aangepast; empagliflozine 10 mg: 0%, empagliflozine 25 mg: 1,3%, placebo 0% gedurende de studie van 78 weken) en aanvullende op MDI-insuline met of zonder metformine (empagliflozine 10 mg: 0,5%, empagliflozine 25 mg: 0,5%, placebo: 0,5% tijdens de eerste 18 weken behandeling toen insuline niet kon worden aangepast; empagliflozine 10 mg: 1,6%, empagliflozine 25 mg: 0,5%, placebo: 1,6% gedurende de studie van 52 weken).

In de EMPEROR-studies naar hartfalen werden vergelijkbare frequenties van ernstige hypoglykemie waargenomen bij patiënten met diabetes mellitus bij behandeling met empagliflozine en placebo als aanvulling op sulfonyleureum of insuline (empagliflozine 10 mg: 2,2%; placebo: 1,9%).

#### *Vaginale candidiasis, vulvovaginitis, balanitis en andere genitale infecties*

Vaginale candidiasis, vulvovaginitis, balanitis en andere genitale infecties werden vaker gemeld bij patiënten behandeld met empagliflozine (empagliflozine 10 mg: 4,0%, empagliflozine 25 mg: 3,9%) vergeleken met placebopatiënten (1,0%). Deze infecties werden vaker gemeld bij vrouwen behandeld met empagliflozine vergeleken met placebopatiënten, en het verschil in frequentie was minder uitgesproken bij mannen. De genitale infecties waren mild of matig in intensiteit.

In de EMPEROR-studies naar hartfalen was de frequentie van deze infecties beduidend hoger bij patiënten met diabetes mellitus (empagliflozine 10 mg: 2,3%; placebo: 0,8%) dan bij patiënten zonder diabetes mellitus (empagliflozine 10 mg: 1,7%; placebo: 0,7%) bij vergelijking tussen behandeling met empagliflozine of met placebo.

#### *Vaker plassen*

Vaker plassen (met inbegrip van de vooraf gedefinieerde termen pollakisurie, polyurie en nycturie) werd met hogere frequentie waargenomen bij patiënten behandeld met empagliflozine (empagliflozine 10 mg: 3,5%, empagliflozine 25 mg: 3,3%) vergeleken met placebopatiënten (1,4%). Vaker plassen was meestal mild of matig in intensiteit. De frequentie van de gemelde nycturie was vergelijkbaar voor placebo en empagliflozine (< 1%).

In de EMPEROR-studies naar hartfalen werden vergelijkbare frequenties van vaker plassen waargenomen bij patiënten die werden behandeld met empagliflozine en met placebo (empagliflozine 10 mg: 0,9%; placebo: 0,5%).

### Urineweginfectie

De totale frequentie van urineweginfectie gemeld als bijwerking was vergelijkbaar bij patiënten behandeld met empagliflozine 25 mg en placebo (7,0% en 7,2%) en hoger met empagliflozine 10 mg (8,8%). Vergelijkbaar met placebo werd urineweginfectie vaker gemeld voor empagliflozine bij patiënten met een geschiedenis van chronische of terugkerende urineweginfecties. De intensiteit (mild, matig, ernstig) van urineweginfecties was vergelijkbaar bij patiënten behandeld met empagliflozine en placebo. Urineweginfecties werden vaker gemeld bij vrouwen behandeld met empagliflozine vergeleken met placebo; er was geen verschil bij mannen.

### Volumedepletie

De totale frequentie van volumedepletie (met inbegrip van de vooraf gedefinieerde termen verlaagde bloeddruk (ambulant), verlaagde systolische bloeddruk, dehydratie, hypotensie, hypovolemie, orthostatische hypotensie en syncope) was vergelijkbaar bij patiënten behandeld met empagliflozine (empagliflozine 10 mg: 0,6%, empagliflozine 25 mg: 0,4%) en placebo (0,3%). De frequentie van voorvallen van volumedepletie was toegenomen bij patiënten van 75 jaar en ouder behandeld met empagliflozine 10 mg (2,3%) of empagliflozine 25 mg (4,3%) vergeleken met placebo (2,1%).

### Bloedcreatinine verhoogd/glomerulaire filtratiesnelheid verlaagd

De totale frequentie van patiënten met verhoogd bloedcreatinine en verlaagde glomerulaire filtratiesnelheid was gelijk voor empagliflozine en placebo (bloedcreatinine verhoogd: empagliflozine 10 mg 0,6%, empagliflozine 25 mg 0,1%, placebo 0,5%; glomerulaire filtratiesnelheid verlaagd: empagliflozine 10 mg 0,1%, empagliflozine 25 mg 0%, placebo 0,3%).

Aanvankelijke stijgingen van creatinine en aanvankelijke dalingen van geschatte glomerulaire filtratiesnelheden bij patiënten behandeld met empagliflozine waren over het algemeen voorbijgaand bij voortgezette behandeling of reversibel na staken van de behandeling met het geneesmiddel.

In overeenkomst met andere studies was er in de EMPA-REG OUTCOME studie bij patiënten behandeld met empagliflozine sprake van een aanvankelijke daling van de eGFR (gemiddeld: 3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Daarna bleef de eGFR gehandhaafd bij het voortzetten van de behandeling. De gemiddelde eGFR keerde terug naar baseline na staken van de behandeling, wat erop kan duiden dat acute hemodynamische veranderingen een rol kunnen spelen bij deze veranderingen van de nierfunctie.

### Serumlipiden verhoogd

Gemiddelde verhogingen vanaf baseline bij empagliflozine 10 mg en 25 mg versus placebo waren voor totaal cholesterol respectievelijk 4,9% en 5,7% versus 3,5%; voor HDL-cholesterol 3,3% en 3,6% versus 0,4%; voor LDL-cholesterol 9,5% en 10,0% versus 7,5% en voor triglyceriden 9,2% en 9,9% versus 10,5%.

### Haematocriet verhoogd

Gemiddelde veranderingen in hematocriet vanaf baseline bij empagliflozine 10 mg en 25 mg waren respectievelijk 3,4% en 3,6%, in vergelijking met 0,1% voor placebo. In het onderzoek EMPA-REG Outcome keerden de hematocrietwaarden terug naar de baselinewaarden na een follow-up periode van 30 dagen na het stopzetten van de behandeling.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomen

In gecontroleerde klinische studies vertoonden enkelvoudige doses tot maximaal 800 mg empagliflozine bij gezonde vrijwilligers en meervoudige dagelijkse doses tot maximaal 100 mg empagliflozine bij patiënten met diabetes type 2 geen toxiciteit. Empagliflozine verhoogde de

uitscheiding van glucose in de urine, wat leidde tot een toename van urinevolume. De waargenomen toename in urinevolume was niet dosisafhankelijk en is niet klinisch significant. Er is geen ervaring bij mensen met doses boven de 800 mg.

## Behandeling

In geval van overdosering dient met de juiste behandeling te worden begonnen op basis van de klinische status van de patiënt. De verwijdering van empagliflozine door hemodialyse is niet onderzocht.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Diabetesmiddelen, natrium-glucose-cotransporter-2-remmers (SGLT2-remmers), ATC-code: A10BK03

#### Werkingsmechanisme

Empagliflozine is een reversibele, zeer sterke ( $IC_{50}$  van 1,3 nmol) en selectieve competitieve remmer van natrium-glucose-cotransporter-2 (SGLT2). Empagliflozine remt geen andere glucosetransporters die belangrijk zijn voor glucosetransport naar de perifere weefsels en is 5 000 maal meer selectief voor SGLT2 dan voor SGLT1, de belangrijkste transporter verantwoordelijk voor glucoseabsorptie in de darm. SGLT2 wordt in hoge mate tot expressie gebracht in de nieren, terwijl expressie in andere weefsels afwezig is of zeer laag. Het is verantwoordelijk, als de belangrijkste transporter, voor de reabsorptie van glucose uit het glomerulusfiltraat terug in de circulatie. Bij patiënten met diabetes type 2 en hyperglykemie wordt een grotere hoeveelheid glucose gefilterd en gereabsorbeerd.

Empagliflozine verbetert bloedglucoseregulatie bij patiënten met diabetes type 2 door vermindering van de renale glucosereabsorptie. De hoeveelheid glucose die door de nieren via dit glucuretische mechanisme wordt verwijderd, is afhankelijk van de bloedglucoseconcentratie en GFR. Remming van SGLT2 bij patiënten met diabetes type 2 en hyperglykemie leidt tot overmatige glucose-excretie in de urine. Het gebruik van empagliflozine verhoogt daarnaast de excretie van natrium wat leidt tot osmotische diurese en vermindert intravasculair volume.

Bij patiënten met diabetes type 2 nam de urinaire glucose-excretie toe direct na de eerste dosis empagliflozine en deze houdt aan gedurende het doseringsinterval van 24 uur. Verhoogde urinaire glucose-excretie was gehandhaafd aan het eind van de 4 weken durende behandelingsperiode met een gemiddelde van ongeveer 78 g/dag. Verhoogde urinaire glucose-excretie resulteerde in een onmiddellijke verlaging van plasmaglucozewaarden bij patiënten met diabetes type 2.

Empagliflozine verbetert de plasmaglucozewaarden zowel in nuchtere toestand als na de maaltijd. Het werkingsmechanisme van empagliflozine is onafhankelijk van bètacelfunctie en de insulineroute en dit draagt bij aan een laag risico op hypoglykemie. Er werd verbetering van surrogaatmarkers van bètacelfunctie met inbegrip van Homeostasis Model Assessment- $\beta$  (HOMA- $\beta$ ) waargenomen. Bovendien brengt urinaire glucose-excretie calorieverlies teweeg, geassocieerd met verlies van lichaamsvet en verlaging van lichaamsgewicht. De glucosurie die wordt waargenomen met empagliflozine gaat gepaard met diurese die kan bijdragen aan duurzame en matige verlaging van de bloeddruk.

Bovendien neemt door empagliflozine de terugresorptie van natrium af en de afgifte van natrium naar de distale tubulus toe. Dit kan meerdere fysiologische functies beïnvloeden, met inbegrip van, maar niet beperkt tot: toename van de tubuloglomerulaire feedback en afname van de intraglomerulaire druk, verlaging van zowel de voorbelasting als de nabelasting van het hart, downregulatie van de sympathische activiteit en vermindering van spanning op de linkerventrikelwand zoals wordt

aangetoond met een daling van de NT-proBNP-waarden en gunstige effecten op de remodelling van het hart, de vuldrukken en de diastolische functie.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

#### Diabetes mellitus type 2

Zowel de verbetering van glykemische controle en vermindering van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit zijn een integraal onderdeel van de behandeling van diabetes type 2.

De glykemische werkzaamheid en cardiovasculaire resultaten zijn onderzocht bij een totaal van 14 663 patiënten met diabetes type 2 die werden behandeld in 12 dubbelblinde, placebo- en actief-gecontroleerde klinische studies van wie 9 295 patiënten empagliflozine kregen (empagliflozine 10 mg: 4 165 patiënten; empagliflozine 25 mg: 5 130 patiënten). Vijf studies hadden een behandelingsduur van 24 weken; bij extensies van deze en andere studies werden patiënten blootgesteld aan empagliflozine gedurende maximaal 102 weken.

Behandeling met empagliflozine als monotherapie en in combinatie met metformine, pioglitazon, een sulfonylureumderivaat, DPP-4-remmers en insuline leidde tot klinisch relevante verbeteringen van HbA1c, nuchtere plasmagluucose (FPG), lichaamsgewicht en systolische en diastolische bloeddruk. Toediening van empagliflozine 25 mg resulteerde in een hoger aantal patiënten dat het HbA1c-target van minder dan 7% bereikte en minder patiënten hadden glykemische noodmedicatie nodig vergeleken met empagliflozine 10 mg en placebo. Een hogere baseline-HbA1c ging gepaard met een grotere afname in HbA1c. Daarnaast verminderde empagliflozine als aanvulling op standaard ondersteunende behandeling de cardiovasculaire mortaliteit bij patiënten met diabetes type 2 en vastgestelde cardiovasculaire ziekte.

#### Monotherapie

De werkzaamheid en veiligheid van empagliflozine als monotherapie werden beoordeeld in een dubbelblind, placebo- en actief-gecontroleerd onderzoek van 24 weken bij tot dan toe onbehandelde patiënten. Behandeling met empagliflozine resulteerde in een statistisch significante ( $p > 0,0001$ ) afname van HbA1c vergeleken met placebo (tabel 3) en een klinisch relevante afname in FPG. In een vooraf gespecificeerde analyse van patiënten ( $N=201$ ) met een baseline HbA1c  $\geq 8,5\%$  resulteerde behandeling in een afname van HbA1c van baseline met -1,44% voor empagliflozine 10 mg, -1,43% voor empagliflozine 25 mg, -1,04% voor sitagliptine en een toename met 0,01% voor placebo.

In de dubbelblinde, placebogecontroleerde extensie van deze studie bleven afnames van HbA1c, lichaamsgewicht en bloeddruk gehandhaafd tot aan week 76.

Tabel 3: Werkzaamheidsresultaten van een 24 weken durende, placebogecontroleerde studie met empagliflozine als monotherapie<sup>a</sup>

	Placebo	Jardiance		Sitagliptine
		10 mg	25 mg	100 mg
N	228	224	224	223
<b>HbA1c (%)</b>				
Baseline (gemiddelde)	7,91	7,87	7,86	7,85
Verandering van baseline <sup>1</sup>	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Vershil met placebo <sup>1</sup> (97,5% BI)		-0,74* (-0,90, -0,57)	-0,85* (-1,01, -0,69)	-0,73 (-0,88, -0,59) <sup>3</sup>
N	208	204	202	200
<b>Patiënten (%) die een HbA1c &lt; 7% bereikten met een baseline-HbA1c ≥ 7%<sup>2</sup></b>	12,0	35,3	43,6	37,5
N	228	224	224	223
<b>Lichaamsgewicht (kg)</b>				
Baseline (gemiddelde)	78,23	78,35	77,80	79,31
Verandering van baseline <sup>1</sup>	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Vershil met placebo <sup>1</sup> (97,5% BI)		-1,93* (-2,48, -1,38)	-2,15* (-2,70, -1,60)	0,52 (-0,04, 1,00) <sup>3</sup>
N	228	224	224	223
<b>SBD (mmHg)<sup>4</sup></b>				
Baseline (gemiddelde)	130,4	133,0	129,9	132,5
Verandering van baseline <sup>1</sup>	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Vershil met placebo <sup>1</sup> (97,5% BI)		-2,6* (-5,2, -0,0)	-3,4* (-6,0, -0,9)	0,8 (-1,4, 3,1) <sup>3</sup>

<sup>a</sup> Volledige analyseset (FAS) gebruikmakend van last observation carried forward (LOCF) voorafgaand aan glykemische noodmedicatie

<sup>1</sup> Gemiddelde gecorrigeerd voor baselinewaarde

<sup>2</sup> Niet geëvalueerd op statistische significantie ten gevolge van de opeenvolgende bevestigende testprocedure

<sup>3</sup> 95% BI

<sup>4</sup> LOCF, waarden na antihypertensieve redding geschrapt

\*p-waarde < 0,0001

## Combinatietherapie

### Empagliflozine als aanvulling op metformine, sulfonyleureumderivaat, pioglitazon

Empagliflozine als aanvulling op metformine, metformine en een sulfonyleureumderivaat, of pioglitazon met of zonder metformine resulteerde in een statistisch significante ( $p < 0,0001$ ) afname van HbA1c en lichaamsgewicht vergeleken met placebo (tabel 4). Bovendien resulteerde het in een klinisch relevante afname van FPG, systolische en diastolische bloeddruk vergeleken met placebo. In de dubbelblinde, placebogecontroleerde extensie van deze studie bleven afnames van HbA1c, lichaamsgewicht en bloeddruk gehandhaafd tot aan week 76.



Tabel 4: Werkzaamheidsresultaten van 24 weken durende, placebogecontroleerde studies<sup>a</sup>

<b>Aanvulling op metforminetherapie</b>			
	<b>Placebo</b>	<b>Jardiance</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	207	217	213
<b>HbA1c (%)</b>			
Baseline (gemiddelde)	7,90	7,94	7,86
Verandering van baseline <sup>1</sup>	-0,13	-0,70	-0,77
Verschil met placebo <sup>1</sup> (97,5% BI)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
N	184	199	191
<b>Patiënten (%) die een HbA1c &lt; 7% bereikten met een baseline-HbA1c ≥ 7%<sup>2</sup></b>	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
<b>Lichaamsgewicht (kg)</b>			
Baseline (gemiddelde)	79,73	81,59	82,21
Verandering van baseline <sup>1</sup>	-0,45	-2,08	-2,46
Verschil met placebo <sup>1</sup> (97,5% BI)		-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)
N	207	217	213
<b>SBD (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Baseline (gemiddelde)	128,6	129,6	130,0
Verandering van baseline <sup>1</sup>	-0,4	-4,5	-5,2
Verschil met placebo <sup>1</sup> (95% BI)		-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)
<b>Aanvullende therapie op metformine- en een sulfonyleureumderivaattherapie</b>			
	<b>Placebo</b>	<b>Jardiance</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	225	225	216
<b>HbA1c (%)</b>			
Baseline (gemiddelde)	8,15	8,07	8,10
Verandering van baseline <sup>1</sup>	-0,17	-0,82	-0,77
Verschil met placebo <sup>1</sup> (97,5% BI)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)
N	216	209	202
<b>Patiënten (%) die een HbA1c &lt; 7% bereikten met een baseline-HbA1c ≥ 7%<sup>2</sup></b>	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
<b>Lichaamsgewicht (kg)</b>			
Baseline (gemiddelde)	76,23	77,08	77,50
Verandering van baseline <sup>1</sup>	-0,39	-2,16	-2,39
Verschil met placebo <sup>1</sup> (97,5% BI)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)
N	225	225	216
<b>SBD (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Baseline (gemiddelde)	128,8	128,7	129,3
Verandering van baseline <sup>1</sup>	-1,4	-4,1	-3,5
Verschil met placebo <sup>1</sup> (95% BI)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)

<b>Aanvullende therapie op pioglitazon +/- metforminetherapie</b>			
	<b>Placebo</b>	<b>Jardiance</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	165	165	168
<b>HbA1c (%)</b>			
Baseline (gemiddelde)	8,16	8,07	8,06
Verandering van baseline <sup>1</sup>	-0,11	-0,59	-0,72
Verschil met placebo <sup>1</sup> (97,5% BI)		-0,48* (-0,69, -0,27)	-0,61* (-0,82, -0,40)
N	155	151	160
<b>Patiënten (%) die een HbA1c &lt; 7% bereikten met een baseline-HbA1c ≥ 7%<sup>2</sup></b>			
	7,7	24	30
N	165	165	168
<b>Lichaamsgewicht (kg)</b>			
Baseline (gemiddelde)	78,1	77,97	78,93
Verandering van baseline <sup>1</sup>	0,34	-1,62	-1,47
Verschil met placebo <sup>1</sup> (97,5% BI)		-1,95* (-2,64, -1,27)	-1,81* (-2,49, -1,13)
N	165	165	168
<b>SBD (mmHg)<sup>3</sup></b>			
Baseline (gemiddelde)	125,7	126,5	126
Verandering van baseline <sup>1</sup>	0,7	-3,1	-4,0
Verschil met placebo <sup>1</sup> (95% BI)		-3,9 (-6,23, -1,50)	-4,7 (-7,08, -2,37)

<sup>a</sup> Volledige analyseset (FAS) gebruikmakend van last observation carried forward (LOCF) voorafgaand aan glykemische noodmedicatie

<sup>1</sup> Gemiddelde gecorrigeerd voor baselinewaarde

<sup>2</sup> Niet geëvalueerd op statistische significantie ten gevolge van de opeenvolgende bevestigende testprocedure

<sup>3</sup> LOCF, waarden na antihypertensieve redding geschrapt

\* p-waarde < 0,0001

#### *In combinatie met metformine in geneesmiddelnaïeve patiënten*

Er is een studie met factoriële opzet van 24 weken uitgevoerd ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van empagliflozine bij geneesmiddelnaïeve patiënten. Behandeling met empagliflozine in combinatie met metformine (5 mg en 500 mg; 5 mg en 1 000 mg; 12,5 mg en 500 mg en 12,5 mg en 1 000 mg tweemaal daags) leverde statistisch significante verbeteringen in HbA1c (Tabel 5) en leidde tot grotere dalingen van FPG (in vergelijking met de individuele bestanddelen) en lichaamsgewicht (vergeleken met metformine).

Tabel 5: Werkzaamheidsresultaten na 24 weken waarbij empagliflozine in combinatie met metformine wordt vergeleken met de individuele bestanddelen<sup>a</sup>

	Empagliflozine 10 mg <sup>b</sup>			Empagliflozine 25 mg <sup>b</sup>			Metformine <sup>c</sup>	
	+ Met 1 000 mg <sup>c</sup>	+ Met 2 000 mg <sup>c</sup>	Geen Met	+ Met 1 000 mg <sup>c</sup>	+ Met 2 000 mg <sup>c</sup>	Geen Met	1 000 mg	2 000 mg
N	161	167	169	165	169	163	167	162
<b>HbA1c (%)</b>								
Baseline (gemiddeld)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Wijziging t.o.v. baseline <sup>1</sup>	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Vergelijking vs. empa (95% BI) <sup>1</sup>	-0,63* (-0,86, -0,40)	-0,72* (-0,96, -0,49)		-0,57* (-0,81, -0,34)	-0,72* (-0,95, -0,48)			
Vergelijking vs. met (95% BI) <sup>1</sup>	-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 = metformine; empa = empagliflozine

<sup>1</sup> gemiddelde gecorrigeerd voor baselinewaarde

<sup>a</sup> Analyses werden verricht op de volledige analyseset (FAS) m.b.v. geobserveerde gevallen (observed cases (OC)) benadering

<sup>b</sup> Toegediend in twee gelijk verdeelde doses per dag wanneer samen met metformine gegeven

<sup>c</sup> Toegediend in twee gelijk verdeelde doses per dag

\*p≤0,0062 voor HbA1c

*Empagliflozine bij patiënten die onvoldoende adequaat reageren op metformine en linagliptine*

Bij patiënten die onvoldoende reageren op metformine en linagliptine 5 mg resulteerde de behandeling met zowel empagliflozine 10 mg als 25 mg in statistisch significante ( $p < 0,0001$ ) dalingen van HbA1c en lichaamsgewicht in vergelijking met placebo (tabel 6). Verder leidde dit tot klinisch relevante dalingen van FPG, systolische en diastolische bloeddruk in vergelijking met placebo.

Tabel 6: Werkzaamheidsresultaten van een 24 weken durende, placebogecontroleerde studie bij patiënten die onvoldoende reageren op metformine en linagliptine 5 mg

<b>Aanvullende therapie op metformine en linagliptine 5 mg</b>			
	<b>Placebo<sup>5</sup></b>	<b>Empagliflozine<sup>6</sup></b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	106	109	110
<b>HbA1c (%)<sup>3</sup></b>			
Baseline (gemiddelde)	7,96	7,97	7,97
Wijziging t.o.v. baseline <sup>1</sup>	0,14	-0,65	-0,56
Vershil met placebo (95% BI)		-0,79* (-1,02, -0,55)	-0,70* (-0,93, -0,46)
N	100	100	107
<b>Patiënten (%) die een HbA1c &lt;7% bereikten met baseline HbA1c ≥7%<sup>2</sup></b>	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
<b>Lichaamsgewicht (kg)<sup>3</sup></b>			
Baseline (gemiddelde)	82,3	88,4	84,4
Wijziging t.o.v. baseline <sup>1</sup>	-0,3	-3,1	-2,5
Vershil met placebo (95% BI)		-2,8* (-3,5, -2,1)	-2,2* (-2,9, -1,5)
N	106	109	110
<b>SBD (mmHg)<sup>4</sup></b>			
Baseline (gemiddelde)	130,1	130,4	131,0
Wijziging t.o.v. baseline <sup>1</sup>	-1,7	-3,0	-4,3
Vershil met placebo (95% BI)		-1,3 (-4,2, 1,7)	-2,6 (-5,5, 0,4)

<sup>1</sup> Gemiddelde gecorrigeerd voor baselinewaarde.

<sup>2</sup> Niet op statistische significantie geëvalueerd; geen onderdeel van de opeenvolgende testprocedure voor secundaire eindpunten.

<sup>3</sup> MMRM model voor FAS (OC) omvatte baseline HbA1c, baseline eGFR (MDRD), geografische regio, bezoek, behandeling en behandeling per bezoek interactie. Voor gewicht was baseline-gewicht geïncludeerd.

<sup>4</sup> MMRM model omvatte baseline SBD en baseline HbA1c als lineaire covariaten, en baseline eGFR, geografische regio, behandeling, bezoek en behandeling per bezoek interactie als 'fixed effects'.

<sup>5</sup> Patiënten die gerandomiseerd waren naar de placebogroep, kregen placebo plus linagliptine 5 mg toegevoegd aan metformine.

<sup>6</sup> Patiënten die gerandomiseerd waren naar de empagliflozine 10 mg of 25 mg-groepen kregen empagliflozine 10 mg of 25 mg en linagliptine 5 mg toegevoegd aan metformine

\* p-waarde < 0,0001.

In een vooraf gedefinieerde subgroep patiënten met baseline HbA1c groter of gelijk aan 8,5% was de afname van HbA1c ten opzichte van baseline -1,3% met empagliflozine 10 mg of 25 mg op 24 weken (p < 0,0001) in vergelijking met placebo.

#### Empagliflozine 24-maandgegevens, als aanvullingstherapie op metformine in vergelijking met glimepiride

In een studie waarbij de werkzaamheid en veiligheid van empagliflozine 25 mg werd vergeleken met glimepiride (tot maximaal 4 mg per dag) bij patiënten met inadequate bloedglucoseregulatie met alleen metformine, resulteerde dagelijkse behandeling met empagliflozine in een superieure afname van HbA1c (tabel 7) en een klinisch relevante afname van FPG vergeleken met glimepiride. Dagelijks empagliflozine resulteerde in een statistisch significante afname in lichaamsgewicht, systolische en diastolische bloeddruk en een statistisch significant lager percentage patiënten met hypoglykemische voorvallen vergeleken met glimepiride (2,5% voor empagliflozine, 24,2% voor glimepiride, p < 0,0001).

Tabel 7: Werkzaamheidsresultaten na 104 weken in een actief-gecontroleerde studie waarin empagliflozine werd vergeleken met glimepiride als aanvulling op metformine<sup>a</sup>

	<b>Empagliflozine 25 mg</b>	<b>Glimepiride<sup>b</sup></b>
N	765	780
<b>HbA1c (%)</b>		
Baseline (gemiddelde)	7,92	7,92
Verandering van baseline <sup>1</sup>	-0,66	-0,55
Verschil met glimepiride <sup>1</sup> (97,5% BI)	-0,11* (-0,20, -0,01)	
N	690	715
<b>Patiënten (%) die een HbA1c &lt; 7% bereikten met een baseline-HbA1c ≥ 7%<sup>2</sup></b>	33,6	30,9
N	765	780
<b>Lichaamsgewicht (kg)</b>		
Baseline (gemiddelde)	82,52	83,03
Verandering van baseline <sup>1</sup>	-3,12	1,34
Verschil met glimepiride <sup>1</sup> (97,5% BI)	-4,46** (-4,87, -4,05)	
N	765	780
<b>SBD (mmHg)<sup>2</sup></b>		
Baseline (gemiddelde)	133,4	133,5
Verandering van baseline <sup>1</sup>	-3,1	2,5
Verschil met glimepiride <sup>1</sup> (97,5% BI)	-5,6** (-7,0, -4,2)	

<sup>a</sup> Volledige analyseset (FAS) gebruikmakend van last observation carried forward (LOCF) voorafgaand aan glykemische noodmedicatie

<sup>b</sup> Tot maximaal 4 mg glimepiride

<sup>1</sup> Gemiddelde gecorrigeerd voor baselinewaarde

<sup>2</sup> LOCF, waarden na antihypertensieve redding geschrapt

\* p-waarde < 0,0001 voor non-inferioriteit en p-waarde = 0,0153 voor superioriteit

\*\* p-waarde < 0,0001

#### Aanvulling op insulinetherapie

##### *Empagliflozine als aanvulling op meermaal daags insuline*

De werkzaamheid en veiligheid van empagliflozine als aanvulling op meermaal daags insuline met of zonder gelijktijdige metforminetherapie werden geëvalueerd in een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie van 52 weken. Tijdens de eerste 18 weken en de laatste 12 weken werd de insulinedosis stabiel gehouden, maar deze werd aangepast tussen week 19 en 40 om preprandiale glucosewaarden van < 100 mg/dl [5,5 mmol/l] en postprandiale glucosewaarden van < 140 mg/dl [7,8 mmol/l] te bereiken.

In week 18 leverde empagliflozine een statistisch significante verbetering van HbA1c vergeleken met placebo (tabel 8).

In week 52 resulteerde behandeling met empagliflozine in een statistisch significante afname van HbA1c en insulinebesparing vergeleken met placebo en een afname in FPG en lichaamsgewicht.

Tabel 8: Werkzaamheidsresultaten na 18 en 52 weken in een placebogecontroleerd onderzoek van empagliflozine als aanvulling op meerdere dagelijkse doses insuline met of zonder metformine

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	188	186	189
<b>HbA1c (%) in week 18</b>			
Baseline (gemiddelde)	8,33	8,39	8,29
Verandering van baseline <sup>1</sup>	-0,50	-0,94	-1,02
Verschil met placebo <sup>1</sup> (97,5% BI)		-0,44* (-0,61, -0,27)	-0,52* (-0,69, -0,35)
N	115	119	118
<b>HbA1c (%) in week 52<sup>2</sup></b>			
Baseline (gemiddelde)	8,25	8,40	8,37
Verandering van baseline <sup>1</sup>	-0,81	-1,18	-1,27
Verschil met placebo <sup>1</sup> (97,5% BI)		-0,38*** (-0,62, -0,13)	-0,46* (-0,70, -0,22)
N	113	118	118
<b>Patiënten (%) die een HbA1c &lt; 7% bereikten met een baseline-HbA1c ≥ 7% in week 52</b>	26,5	39,8	45,8
N	115	118	117
<b>Insulinedosis (IE/dag) in week 52<sup>2</sup></b>			
Baseline (gemiddelde)	89,94	88,57	90,38
Verandering van baseline <sup>1</sup>	10,16	1,33	-1,06
Verschil met placebo <sup>1</sup> (97,5% BI)		-8,83# (-15,69, -1,97)	-11,22** (-18,09, -4,36)
N	115	119	118
<b>Lichaamsgewicht (kg) in week 52<sup>2</sup></b>			
Baseline (gemiddelde)	96,34	96,47	95,37
Verandering van baseline <sup>1</sup>	0,44	-1,95	-2,04
Verschil met placebo <sup>1</sup> (97,5% BI)		-2,39* (-3,54, -1,24)	-2,48* (-3,63, -1,33)

<sup>1</sup> Gemiddelde gecorrigeerd voor baselinewaarde

<sup>2</sup> Week 19-40: behandelregime met aanpassing van de insulinedosis om vooraf gedefinieerde glucosedoelwaarden te bereiken (preprandiaal < 100 mg/dl (5,5 mmol/l), postprandiaal < 140 mg/dl (7,8 mmol/l))

\* p-waarde < 0,0001

\*\* p-waarde = 0,0003

\*\*\* p-waarde = 0,0005

# p-waarde = 0,0040

#### *Empagliflozine als aanvulling op basale insuline*

De werkzaamheid en veiligheid van empagliflozine als aanvulling op basale insuline met of zonder metformine en/of een sulfonylureumderivaat werd geëvalueerd in een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie van 78 weken. Tijdens de eerste 18 weken werd de insulinedosis stabiel gehouden, maar deze werd aangepast om een FPG van < 110 mg/dl te bereiken in de volgende 60 weken.

In week 18 leverde empagliflozine een statistisch significante verbetering van HbA1c (tabel 9).

In week 78 leverde empagliflozine een statistisch significante afname van HbA1c en insulinebesparing vergeleken met placebo. Bovendien resulteerde empagliflozine in een afname van FPG, lichaamsgewicht en bloeddruk.

Tabel 9 Werkzaamheidsresultaten na 18 en 78 weken in een placebogecontroleerd onderzoek van empagliflozine als aanvulling op basale insuline met of zonder metformine of een sulfonyleureumderivaat<sup>a</sup>

	Placebo	Empagliflozine 10 mg	Empagliflozine 25 mg
N	125	132	117
<b>HbA1c (%) in week 18</b>			
Baseline (gemiddelde)	8,10	8,26	8,34
Verandering van baseline <sup>1</sup>	-0,01	-0,57	-0,71
Verschil met placebo <sup>1</sup> (97,5% BI)		-0,56* (-0,78, -0,33)	-0,70* (-0,93, -0,47)
N	112	127	110
<b>HbA1c (%) in week 78</b>			
Baseline (gemiddelde)	8,09	8,27	8,29
Verandering van baseline <sup>1</sup>	-0,02	-0,48	-0,64
Verschil met placebo <sup>1</sup> (97,5% BI)		-0,46* (-0,73, -0,19)	-0,62* (-0,90, -0,34)
N	112	127	110
<b>Basale insulinedosis (IE/dag) in week 78</b>			
Baseline (gemiddelde)	47,84	45,13	48,43
Verandering van baseline <sup>1</sup>	5,45	-1,21	-0,47
Verschil met placebo <sup>1</sup> (97,5% BI)		-6,66** (-11,56, -1,77)	-5,92** (-11,00, -0,85)

<sup>a</sup> Volledige analyseset (FAS) – voltooiers gebruikmakend van last observation carried forward (LOCF) voorafgaand aan glykemische noodmedicatie

<sup>1</sup> gemiddelde gecorrigeerd voor basalinewaarde

\* p-waarde <0,0001

\*\* p-waarde <0,025

#### Patiënten met nierinsufficiëntie, 52 weken placebogecontroleerde gegevens

De werkzaamheid en veiligheid van empagliflozine als aanvulling op antidiabetische therapie werden beoordeeld bij patiënten met nierinsufficiëntie in een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van 52 weken. Behandeling met empagliflozine leidde tot een statistisch significante afname van HbA1c (tabel 10) en klinisch relevante verbetering van FPG in vergelijking met placebo in week 24. De verbetering van HbA1c, lichaamsgewicht en bloeddruk bleef gehandhaafd tot aan 52 weken.

Tabel 10 Resultaten na 24 weken in een placebogecontroleerde studie van empagliflozine bij patiënten met diabetes type 2 met een nierfunctiestoornis<sup>a</sup>

	Placebo	Empagliflozine 10 mg	Empagliflozine 25 mg	Placebo	Empagliflozine 25 mg
	eGFR ≥ 60 tot < 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>			eGFR ≥ 30 tot < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	
N	95	98	97	187	187
<b>HbA1c (%)</b>					
Baseline (gemiddelde)	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Verandering van baseline <sup>1</sup>	0,06	-0,46	-0,63	0,05	-0,37
Verskil met placebo <sup>1</sup> (95% BI)		-0,52* (-0,72, -0,32)	-0,68* (-0,88, -0,49)		-0,42* (-0,56, -0,28)
N	89	94	91	178	175
<b>Patiënten (%) die een HbA1c &lt; 7% bereikten met een baseline-HbA1c ≥ 7%<sup>2</sup></b>	6,7	17,0	24,2	7,9	12,0
N	95	98	97	187	187
<b>Lichaamsgewicht (kg)<sup>2</sup></b>					
Baseline (gemiddelde)	86,00	92,05	88,06	82,49	83,22
Verandering van baseline <sup>1</sup>	-0,33	-1,76	-2,33	-0,08	-0,98
Verskil met placebo <sup>1</sup> (95% BI)		-1,43 (-2,09, -0,77)	-2,00 (-2,66, -1,34)		-0,91 (-1,41, -0,41)
N	95	98	97	187	187
<b>SBD (mmHg)<sup>2</sup></b>					
Baseline (gemiddelde)	134,69	137,37	133,68	136,38	136,64
Verandering van baseline <sup>1</sup>	0,65	-2,92	-4,47	0,40	-3,88
Verskil met placebo <sup>1</sup> (95% BI)		-3,57 (-6,86, -0,29)	-5,12 (-8,41, -1,82)		-4,28 (-6,88, -1,68)

<sup>a</sup> Volledige analyseset (FAS) gebruikmakend van last observation carried forward (LOCF) voorafgaand aan glykemische noodmedicatie

<sup>1</sup> Gemiddelde gecorrigeerd voor baselinewaarde

<sup>2</sup> Niet geëvalueerd op statistische significantie ten gevolge van de opeenvolgende bevestigende testprocedure

\* p<0,0001

### Cardiovasculaire resultaten

De dubbelblinde, placebogecontroleerde EMPA-REG OUTCOME studie vergeleek gepoolde doses empagliflozine 10 mg en 25 mg met placebo als aanvulling op standaard behandeling bij patiënten met diabetes type 2 en vastgestelde cardiovasculaire ziekte. In totaal werden 7 020 patiënten behandeld (empagliflozine 10 mg: 2 345, empagliflozine 25 mg: 2 342, placebo: 2 333) en gevolgd voor een mediaan van 3,1 jaar. De gemiddelde leeftijd was 63 jaar, de gemiddelde HbA1c was 8,1% en 71,5% was mannelijk. Op baseline werd 74% van de patiënten behandeld met metformine, 48% met insuline en 43% met een sulfonylureumderivaat. Ongeveer de helft van de patiënten (52,2%) had een eGFR van 60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 17,8% van 45-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en 7,7% van 30-40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Op week 12 werd een aangepaste gemiddelde (SE) verbetering van HbA1c, vergeleken met baseline, van 0,11% (0,02) in de placebogroep, 0,65% (0,02) en 0,71% (0,02) in de empagliflozine 10 en 25 mg groepen waargenomen. Na de eerste 12 weken werd glucoseregulering geoptimaliseerd, onafhankelijk



van de experimentele behandeling. Daarom was het effect bij week 94 verminderd met een aangepaste gemiddelde (SE) verbetering van HbA1c van 0,08% (0,02) in de placebogroep, 0,50% (0,02) en 0,55% (0,02) in de empagliflozine 10 en 25 mg groepen.

Empagliflozine was superieur t.o.v. placebo in het voorkomen van het primaire gecombineerde eindpunt cardiovasculaire dood, niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale beroerte. Dit effect werd vooral bepaald door een significante afname in cardiovasculaire dood met een niet-significante verandering in niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale beroerte. De afname in cardiovasculaire dood was vergelijkbaar tussen empagliflozine 10 mg en 25 mg (Figuur 1) en werd bevestigd door een verbeterde totale overleving (Tabel 11). Het effect van empagliflozine op het primaire gecombineerde eindpunt cardiovasculaire dood, niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale beroerte was grotendeels onafhankelijk van glykemische regulering of de nierfunctie (eGFR) en in het algemeen consistent voor alle eGFR-categorieën tot een eGFR van 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> in de EMPA-REG OUTCOME-studie.

De werkzaamheid in het voorkómen van cardiovasculaire dood kon niet goed worden vastgesteld voor patiënten die empagliflozine gelijktijdig met DPP-4 remmers gebruikten of negroïde patiënten omdat het aantal patiënten in deze groepen in de EMPA-REG OUTCOME studie beperkt was.

Tabel 11: Behandelingseffect voor het primaire samengestelde eindpunt, zijn onderdelen en mortaliteit<sup>a</sup>

	<b>Placebo</b>	<b>Empagliflozine<sup>b</sup></b>
<b>N</b>	2 333	4 687
<b>Tijd tot eerste gebeurtenis voor CV dood, niet-fataal MI of niet-fatale beroerte N (%)</b>	282 (12,1)	490 (10,5)
Hazard ratio vs. placebo (95,02% BI)*		0,86 (0,74, 0,99)
p-waarde voor superioriteit		0,0382
<b>CV Dood N (%)</b>	137 (5,9)	172 (3,7)
Hazard ratio vs. placebo (95% BI)		0,62 (0,49, 0,77)
p-waarde		<0,0001
<b>Niet-fataal MI N (%)</b>	121 (5,2)	213 (4,5)
Hazard ratio vs. placebo (95% BI)		0,87 (0,70, 1,09)
p-waarde		0,2189
<b>Niet-fatale beroerte N (%)</b>	60 (2,6)	150 (3,2)
Hazard ratio vs. placebo (95% BI)		1,24 (0,92, 1,67)
p-waarde		0,1638
<b>Mortaliteit-alle oorzaken N (%)</b>	194 (8,3)	269 (5,7)
Hazard ratio vs. placebo (95% BI)		0,68 (0,57, 0,82)
p-waarde		<0,0001
<b>Niet-CV mortaliteit N (%)</b>	57 (2,4)	97 (2,1)
Hazard ratio vs. placebo (95% BI)		0,84 (0,60, 1,16)

CV = cardiovasculair, MI = myocardinfarct

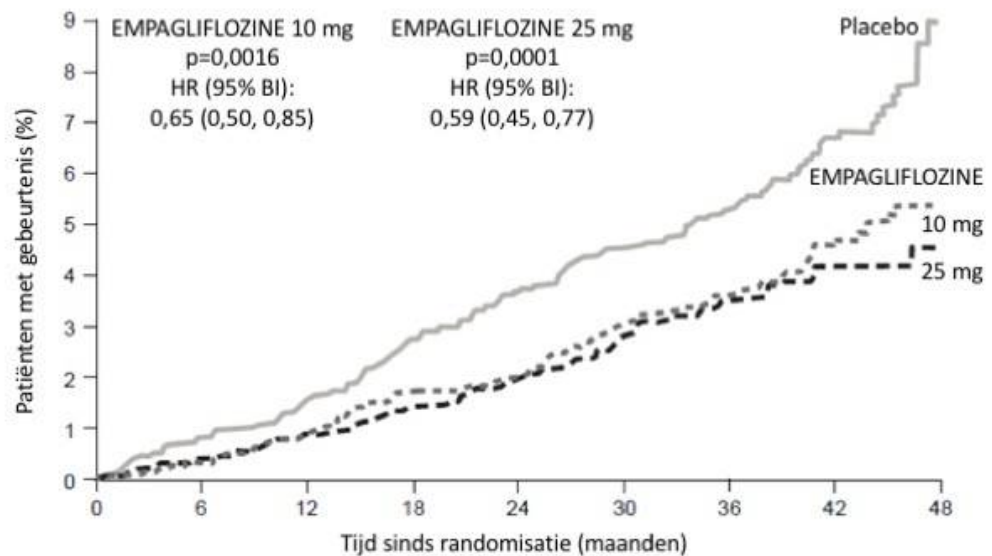
<sup>a</sup> Behandelde deel (Treated Set, TS), dwz. patiënten die ten minste één dosis van het onderzochte geneesmiddel hebben ingenomen

<sup>b</sup> Gepoolde doses empagliflozine 10 mg en 25 mg

\* Aangezien gegevens van de studie in een interimanalyse werden geïncludeerd, is een tweezijdige 95,02% betrouwbaarheidsinterval toegepast die overeenkomt met een p-waarde van minder dan 0,0498 voor significantie.

Figuur 1 Tijd tot optreden van cardiovasculaire dood in de EMPA-REG OUTCOME studie

### Individuele Empagliflozine Dosis versus Placebo



	Nr. at Risk								
EMPAGLIFLOZINE 10 mg	2345	2327	2305	2274	2055	1542	1303	847	201
EMPAGLIFLOZINE 25 mg	2342	2324	2303	2282	2073	1537	1314	875	213
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

#### *Hospitalisatie voor hartfalen*

In de EMPA-REG OUTCOME studie verminderde empagliflozine het risico op hospitalisatie voor hartfalen in vergelijking met placebo (empagliflozine 2,7 %; placebo 4,1 %; HR 0,65; 95% BI: 0,50; 0,85).

#### *Nefropathie*

In de EMPA-REG OUTCOME studie was de HR voor de tijd tot het eerste nefropathie event 0,61 (95% BI: 0,53; 0,70) voor empagliflozine (12,7%) vs. placebo (18,8%).

Daarnaast vertoonde empagliflozine een hogere (HR 1,82; 95% BI: 1,40; 2,37) incidentie van aanhoudende normo- of micro-albuminurie (49,7%) bij patiënten met baseline macro-albuminurie in vergelijking met placebo (28,8%).

#### *Nuchtere plasmagluucose*

In vier placebogecontroleerde onderzoeken resulteerde behandeling met empagliflozine als monotherapie of aanvullende therapie op metformine, pioglitazon of metformine plus een sulfonyleureumderivaat in gemiddelde veranderingen van baseline van FPG van -20,5 mg/dl [-1,14 mmol/l] voor empagliflozine 10 mg en -23,2 mg/dl [-1,29 mmol/l] voor empagliflozine 25 mg in vergelijking met placebo (7,4 mg/dl [0,41 mmol/l]). Dit effect werd na 24 weken waargenomen en hield gedurende 76 weken aan.

#### *Glucose 2 uur na de maaltijd*

Behandeling met empagliflozine als een aanvulling op metformine of metformine en een sulfonyleureumderivaat resulteerde in een klinisch relevante afname van glucose 2 uur na de maaltijd (maaltijdtoerantietest) na 24 weken (aanvulling op metformine: placebo +5,9 mg/dl, empagliflozine 10 mg: -46,0 mg/dl, empagliflozine 25 mg: -44,6 mg/dl, aanvulling op metformine en een sulfonyleureumderivaat: placebo -2,3 mg/dl, empagliflozine 10 mg: -35,7 mg/dl, empagliflozine 25 mg: -36,6 mg/dl).

### Patiënten met een hoge baseline-HbA1c > 10%

In een vooraf gespecificeerde, gecombineerde analyse van drie fase 3-studies resulteerde behandeling met ongeblindeerd empagliflozine 25 mg bij patiënten met een ernstige hyperglykemie (N=184, gemiddelde baseline-HbA1c 11,15%) in een klinisch relevante vermindering van HbA1c ten opzichte van baseline van 3,27% in week 24; er werd geen placebo- of empagliflozine 10 mg-arm geïnccludeerd in deze studies.

### Lichaamsgewicht

In een vooraf gespecificeerde, gecombineerde analyse van 4 placebogecontroleerde studies resulteerde behandeling met empagliflozine in een afname van het lichaamsgewicht (-0,24 kg voor placebo, -2,04 kg voor empagliflozine 10 mg en -2,26 kg voor empagliflozine 25 mg) in week 24 die werd gehandhaafd tot aan week 52 (-0,16 kg voor placebo, -1,96 kg voor empagliflozine 10 mg en -2,25 kg voor empagliflozine 25 mg).

### Bloeddruk

De werkzaamheid en veiligheid van empagliflozine werden beoordeeld in een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie van 12 weken bij patiënten met diabetes type 2 en hoge bloeddruk met verschillende antidiabetische en maximaal 2 antihypertensieve therapieën. Behandeling met empagliflozine eenmaal daags resulteerde in statistisch significante verbetering van HbA1c en gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk over 24 uur zoals bepaald door ambulante bloeddrukmeting (tabel 12). Behandeling met empagliflozine leverde afnames op in bevestigde SBD en DBD.

Tabel 12 Werkzaamheidsresultaten na 12 weken in een placebogecontroleerde studie van empagliflozine bij patiënten met diabetes type 2 met ongecontroleerde bloeddruk<sup>a</sup>

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
<b>HbA1c (%) in week 12<sup>1</sup></b>			
Baseline (gemiddelde)	7,90	7,87	7,92
Verandering van baseline <sup>2</sup>	0,03	-0,59	-0,62
Verschil met placebo <sup>2</sup> (95% BI)		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
<b>24-uurs SBD in week 12<sup>3</sup></b>			
Baseline (gemiddelde)	131,72	131,34	131,18
Verandering van baseline <sup>4</sup>	0,48	-2,95	-3,68
Verschil met placebo <sup>4</sup> (95% BI)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
<b>24-uurs DBD in week 12<sup>3</sup></b>			
Baseline (gemiddelde)	75,16	75,13	74,64
Verandering van baseline <sup>5</sup>	0,32	-1,04	-1,40
Verschil met placebo <sup>5</sup> (95% BI)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

<sup>a</sup> Volledige analyseset (FAS)

<sup>1</sup> LOCF, waarden na het innemen van antidiabetische noodmedicatie geschrapt

<sup>2</sup> Gemiddelde gecorrigeerd voor baseline HbA1c, baseline eGFR, geografische regio en aantal antihypertensieve geneesmiddelen

<sup>3</sup> LOCF, waarden na het innemen van antidiabetische noodmedicatie of het veranderen van antihypertensieve noodmedicatie geschrapt

<sup>4</sup> Gemiddelde gecorrigeerd voor baseline SBD, baseline HbA1c, baseline eGFR, geografische regio en aantal antihypertensieve geneesmiddelen

<sup>5</sup> Gemiddelde gecorrigeerd voor baseline DBD, baseline HbA1c, baseline eGFR, geografische regio en aantal antihypertensieve geneesmiddelen

\* p-waarde <0,0001

\*\* p-waarde <0,001

In een vooraf gespecificeerde, gecombineerde analyse van 4 placebogecontroleerde studies resulteerde behandeling met empagliflozine in een verlaging van de systolische bloeddruk (empagliflozine 10 mg: -3,9 mmHg; empagliflozine 25 mg: -4,3 mmHg) in vergelijking met placebo (-0,5 mmHg) en van de diastolische bloeddruk (empagliflozine 10 mg: -1,8 mmHg; empagliflozine 25 mg: -2,0 mmHg) in vergelijking met placebo (-0,5 mmHg) in week 24 die werden gehandhaafd tot week 52.

## Hartfalen

### Empagliflozine bij patiënten met hartfalen met verminderde ejectiefraction

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (EMPEROR-Reduced) werd uitgevoerd bij 3 730 patiënten met chronisch hartfalen (New York Heart Association [NYHA] II-IV) met verminderde ejectiefraction (LVEF  $\leq$  40%) om de werkzaamheid en veiligheid van empagliflozine 10 mg eenmaal daags te evalueren als aanvulling op de standaardbehandeling voor hartfalen. Het primaire eindpunt was de tijdsduur tot de vastgestelde eerste optreden van cardiovasculaire (CV) dood of ziekenhuisopname voor hartfalen (HHF). Het optreden van vastgestelde HHF (eerste keer en recidief) en de veranderingshelling van eGFR(CKD-EPI)<sub>cr</sub> vanaf baseline werden opgenomen in de bevestigingsanalyse. De behandeling voor hartfalen bij baseline omvatte ACE-remmers/angiotensinereceptorblokkers/angiotensinereceptor-nepriylsineremmer (88,3%), bètablokkers (94,7%), mineralocorticoïdreceptorantagonisten (71,3%) en diuretica (95,0%).

In totaal werden 1 863 patiënten gerandomiseerd naar empagliflozine 10 mg (placebo: 1 867) en gevolgd voor een mediaan van 15,7 maanden. De onderzoekspopulatie bestond uit 76,1% mannen en 23,9% vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 66,8 jaar (bereik: 25-94 jaar); 26,8% was 75 jaar of ouder. 70,5% van de onderzoekspopulatie was wit, 18,0% Aziatisch en 6,9% zwart/Afro-Amerikaans. Bij randomisatie was 75,1% van de patiënten NYHA-klasse II, 24,4% was klasse III en 0,5% was klasse IV. De gemiddelde LVEF was 27,5%. Bij baseline was de gemiddelde eGFR 62,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en de mediane albumine-creatinineratio in urine (UACR) was 22 mg/g. Ongeveer de helft van de patiënten (51,7%) had een eGFR  $\geq$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 24,1% had een eGFR 45 tot < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 18,6% had een eGFR 30 tot < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en 5,3% had een eGFR 20 tot < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Empagliflozine was superieur voor het verminderen van het risico op het primaire samengestelde eindpunt van cardiovasculaire dood of ziekenhuisopname voor hartfalen in vergelijking met placebo. Bovendien verminderde empagliflozine zowel de kans op optreden van HHF (eerste keer en recidief) alsook de snelheid van eGFR-afname significant (tabel 13; figuur 2 en 3).

Tabel 13: Behandelingseffect voor het primaire samengestelde eindpunt, zijn componenten en de twee belangrijkste secundaire eindpunten die deel uitmaken van de vooraf gespecificeerde bevestigingsanalyse

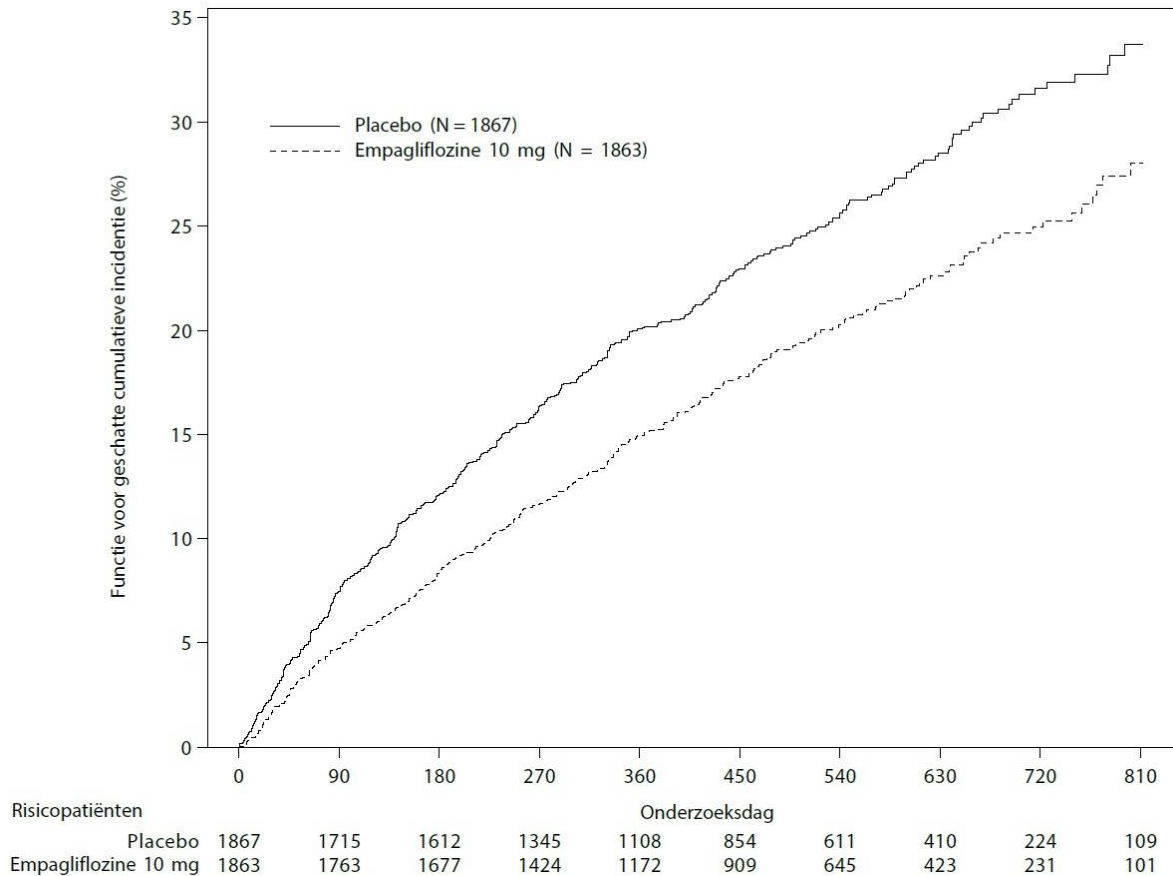
	Placebo	Empagliflozine 10 mg
N	1 867	1 863
<b>Tijd tot eerste optreden van CV dood of HHF, N (%)</b>	462 (24,7)	361 (19,4)
Hazard ratio vs. placebo (95% BI)*		0,75 (0,65; 0,86)
p-waarde voor superioriteit		< 0,0001
<b>CV dood, N (%)</b>	202 (10,8)	187 (10,0)
Hazard ratio vs. placebo (95% BI)		0,92 (0,75; 1,12)
<b>HHF (eerste keer), N (%)</b>	342 (18,3)	246 (13,2)
Hazard ratio vs. placebo (95% BI)		0,69 (0,59; 0,81)
<b>HHF (eerste keer en recidief), N van gebeurtenissen</b>	553	388
Hazard ratio vs. placebo (95% BI)*		0,70 (0,58; 0,85)
p-waarde		0,0003
<b>eGFR(CKD-EPI)<sub>cr</sub>-helling**, snelheid van afname (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/jaar)</b>	-2,28	-0,55
Verskil bij behandeling vs. placebo (95% BI)		1,73 (1,10; 2,37)
p-waarde		< 0,0001

CV = cardiovasculair, HHF = ziekenhuisopname voor hartfalen, eGFR = geschatte glomerulaire filtratiesnelheid, CKD-EPI = *chronic kidney disease epidemiology collaboration equation*

\* CV dood en HHF werden vastgesteld door een onafhankelijke commissie voor beoordeling van klinische gebeurtenissen en werden geanalyseerd op basis van de gerandomiseerde set.

\*\*eGFR-helling werd geanalyseerd op basis van de behandelde set. De intercept is -0,95 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> voor placebo en -3,02 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> voor empagliflozine. De intercept vertegenwoordigt het acute effect op de eGFR, terwijl de helling het langetermijneffect vertegenwoordigt.

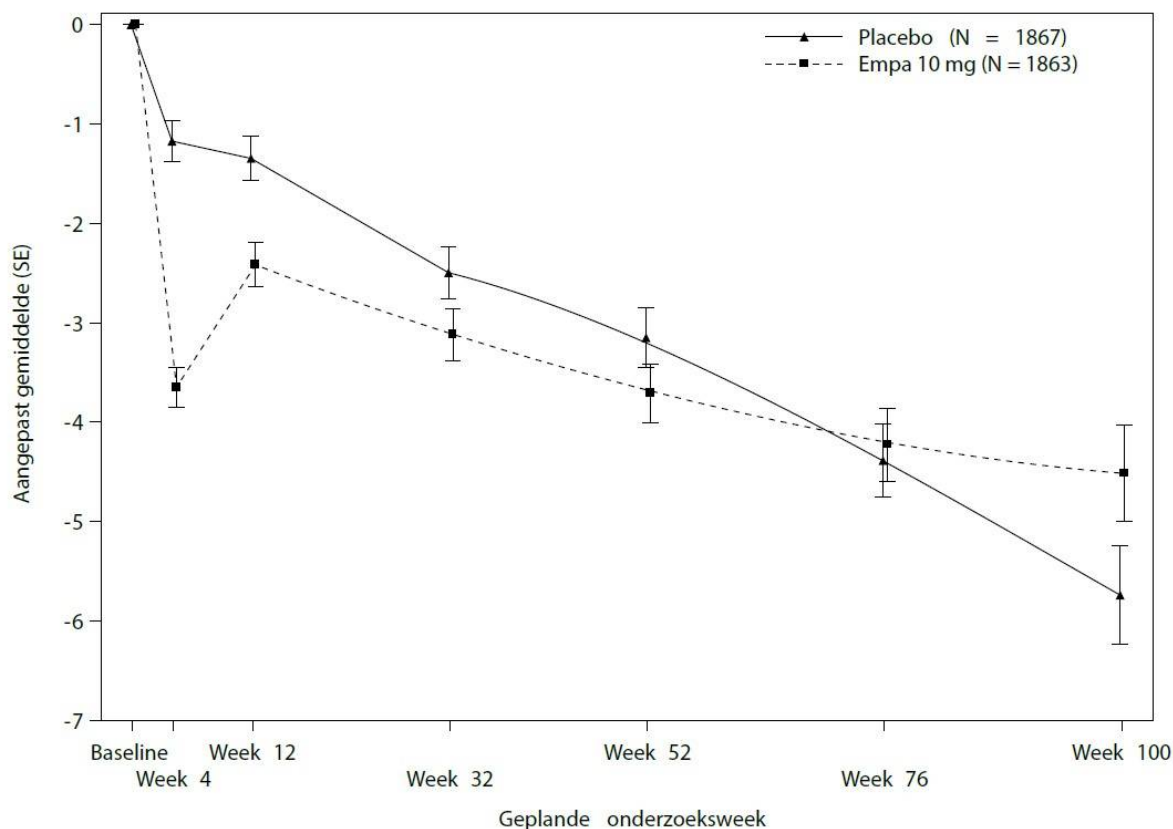
Figuur 2 Tijd tot vastgestelde eerste optreden van CV dood of HHF



De resultaten van het primaire samengestelde eindpunt waren in het algemeen consistent met een hazard ratio (HR) onder 1 over de vooraf gespecificeerde subgroepen, inclusief patiënten met hartfalen, met of zonder diabetes mellitus type 2 en met of zonder nierinsufficiëntie (tot een eGFR van 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Tijdens behandeling was de eGFR-afname over de tijd langzamer in de empagliflozine-groep in vergelijking met de placebogroep (figuur 3). Behandeling met empagliflozine 10 mg verminderde de snelheid van eGFR-afname significant (tabel 13) en het effect was consistent over alle vooraf gespecificeerde subgroepen. Bij patiënten die werden behandeld met empagliflozine vertoonde de eGFR eerst een daling, om na het stoppen met de behandeling terug te keren naar de waarde bij baseline, wat de hypothese ondersteunt dat hemodynamische veranderingen een rol spelen bij de acute effecten van empagliflozine op de eGFR.

Figuur 3 Verandering van eGFR over de tijd\*



\*eGFR (CKD-EPI) (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) MMRM-resultaten over de tijd – gerandomiseerde set.

#### Empagliflozine bij patiënten met hartfalen met behouden ejectiefractie

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (EMPEROR-Preserved) werd uitgevoerd bij 5 988 patiënten met chronisch hartfalen (NYHA II-IV) met behouden ejectiefractie (LVEF > 40%) om de werkzaamheid en veiligheid van empagliflozine 10 mg eenmaal daags te evalueren als aanvulling op de standaardbehandeling. Het primaire eindpunt was de tijdsduur tot het vastgestelde eerste optreden van cardiovasculaire (CV) dood of ziekenhuisopname voor hartfalen (HHF). Het optreden van vastgesteld HHF (eerste keer en recidief) en de veranderingshelling van eGFR(CKD-EPI)cr vanaf baseline werden opgenomen in de bevestigingsanalyse. De behandeling bij baseline omvatte ACE-remmers/angiotensinereceptorblokkers/angiotensinereceptor-neprilysineremmer (80,7%), bètablokkers (86,3%), mineralocorticoïdreceptorantagonisten (37,5%) en diuretica (86,2%).

In totaal werden 2 997 patiënten gerandomiseerd naar empagliflozine 10 mg (placebo: 2 991) en gevolgd gedurende een mediaan van 26,2 maanden. De onderzoekspopulatie bestond uit 55,3% mannen en 44,7% vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 71,9 jaar (bereik: 22-100 jaar); 43,0% was 75 jaar of ouder. 75,9% van de onderzoekspopulatie was wit, 13,8% Aziatisch en 4,3% zwart/Afro-Amerikaans. Bij randomisatie was 81,5% van de patiënten NYHA-klasse II, 18,1% was klasse III en 0,3% was klasse IV. De populatie van de EMPEROR-Preserved-studie omvatte patiënten met een LVEF van < 50% (33,1%), met een LVEF van 50 tot < 60% (34,4%) en een LVEF van ≥ 60% (32,5%). Bij baseline was de gemiddelde eGFR 60,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en de mediane albumine-creatinineratio in urine (UACR) was 21 mg/g. Ongeveer de helft van de patiënten (50,1%) had een eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 26,1% had een eGFR 45 tot < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 18,6% had een eGFR 30 tot < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en 4,9% had een eGFR 20 tot < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Empagliflozine was superieur voor het verminderen van het risico op het primaire samengestelde eindpunt van cardiovasculaire dood of ziekenhuisopname voor hartfalen in vergelijking met placebo. Bovendien verminderde empagliflozine zowel de kans op optreden van HHF (eerste keer en recidief) alsook de snelheid van eGFR-afname significant (tabel 14; figuur 4 en 5).

Tabel 14: Behandelingseffect voor het primaire samengestelde eindpunt, zijn componenten en de twee belangrijkste secundaire eindpunten die deel uitmaken van de vooraf gespecificeerde bevestigingsanalyse

	Placebo	Empagliflozine 10 mg
N	2 991	2 997
<b>Tijd tot eerste optreden van CV dood of HHF, N (%)</b>	511 (17,1)	415 (13,8)
Hazard ratio vs. placebo (95% BI)*		0,79 (0,69; 0,90)
p-waarde voor superioriteit		0,0003
<b>CV dood, N (%)</b>	244 (8,2)	219 (7,3)
Hazard ratio vs. placebo (95% BI)		0,91 (0,76; 1,09)
<b>HHF (eerste keer), N (%)</b>	352 (11,8)	259 (8,6)
Hazard ratio vs. placebo (95% BI)		0,71 (0,60; 0,83)
<b>HHF (eerste keer en recidief), N van gebeurtenissen</b>	541	407
Hazard ratio vs. placebo (95% BI)*		0,73 (0,61; 0,88)
p-waarde		0,0009
<b>eGFR(CKD-EPI)<sub>cr</sub>-helling**, snelheid van afname (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/jaar)</b>	-2,62	-1,25
Verskil bij behandeling vs. placebo (95% BI)		1,36 (1,06; 1,66)
p-waarde		< 0,0001

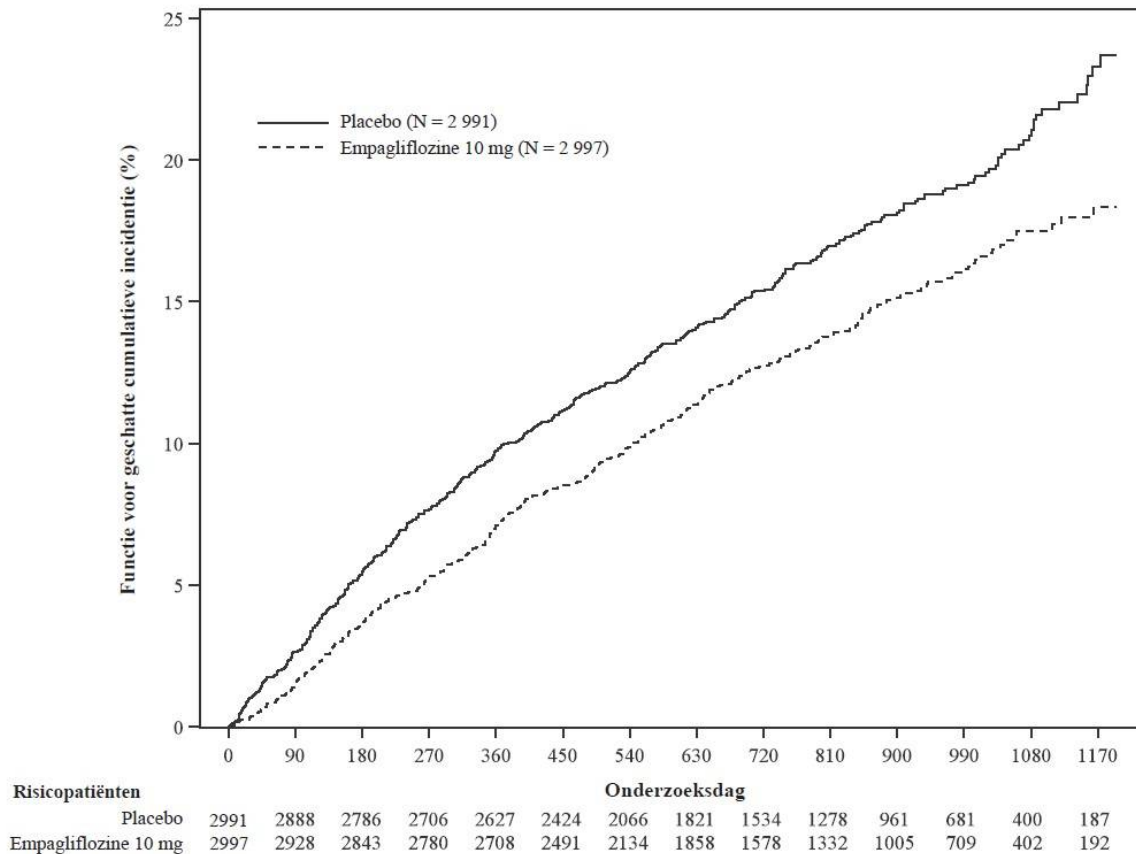
CV = cardiovasculair, HHF = ziekenhuisopname voor hartfalen, eGFR = geschatte glomerulaire filtratiesnelheid, CKD-EPI = *chronic kidney disease epidemiology collaboration equation*

\* CV dood en HHF werden vastgesteld door een onafhankelijke commissie voor beoordeling van klinische gebeurtenissen en werden geanalyseerd op basis van de gerandomiseerde set.

\*\*eGFR-helling werd geanalyseerd op basis van de behandelde set. De intercept is -0,18 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> voor placebo en -3,02 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> voor empagliflozine. De intercept vertegenwoordigt het acute effect op de eGFR, terwijl de helling het langetermijneffect vertegenwoordigt.



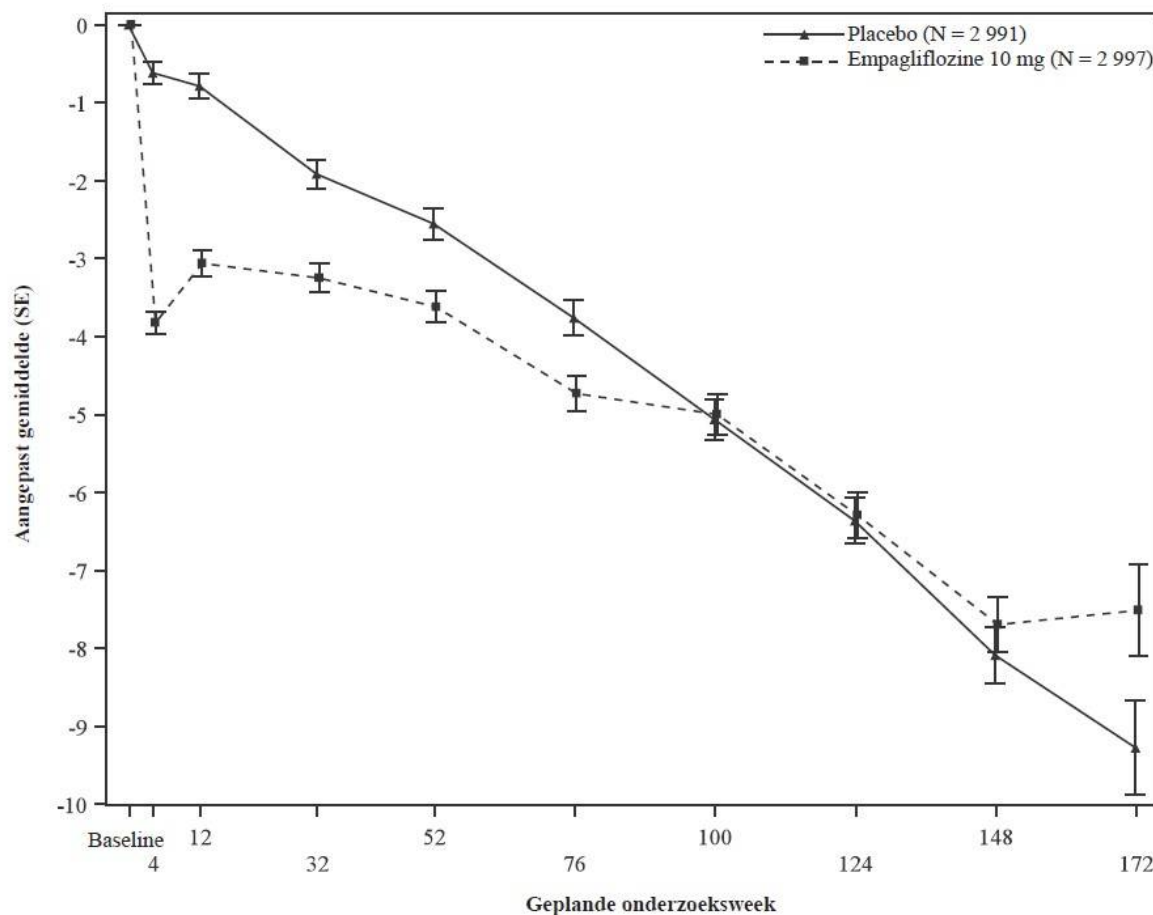
Figuur 4 Tijd tot vastgestelde eerste optreden van CV dood of HHF



De resultaten van het primaire samengestelde eindpunt waren consistent voor elk van de vooraf gespecificeerde subgroepen, ingedeeld naar bijvoorbeeld LVEF, diabetesstatus of nierfunctie (tot een eGFR van 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Tijdens behandeling was de eGFR-afname in de loop van de tijd langzamer in de empagliflozine-groep in vergelijking met de placebogroep (zie figuur 5). Behandeling met empagliflozine 10 mg verminderde de snelheid van eGFR-afname significant en het effect was consistent over alle vooraf gespecificeerde subgroepen (zie tabel 14). Bij patiënten die werden behandeld met empagliflozine vertoonde de eGFR eerst een daling, om na het stoppen met de behandeling terug te keren naar de waarde bij baseline, wat de hypothese ondersteunt dat hemodynamische veranderingen een rol spelen bij de acute effecten van empagliflozine op de eGFR.

Figuur 5 Verandering van eGFR in de loop van de tijd\*



\*eGFR (CKD-EPI) (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) MMRM-resultaten in de loop van de tijd – gerandomiseerde set

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Jardiance in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met diabetes mellitus type 2 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Jardiance in alle subgroepen van pediatrische patiënten met hartfalen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

De farmacokinetiek van empagliflozine is uitgebreid beschreven bij gezonde vrijwilligers en bij patiënten met diabetes type 2. Na orale toediening werd empagliflozine snel geabsorbeerd met piekplasmaconcentraties optredend na een mediane  $t_{max}$  van 1,5 uur postdosis. Daarna nam de plasmaconcentratie op een bifasische wijze af met een snelle distributiefase en een relatief langzame terminale fase. De gemiddelde plasma-AUC en  $-C_{max}$  tijdens steady state waren 1 870 nmol.uur/l en 259 nmol/l met empagliflozine 10 mg en 4 740 nmol.uur/l en 687 nmol/l met empagliflozine 25 mg eenmaal daags. Systemische blootstelling aan empagliflozine nam op een dosisproportionele wijze toe. De farmacokinetische parameters van de enkelvoudige dosis en de plateaufase van empagliflozine waren vergelijkbaar en suggereren een lineaire farmacokinetiek met betrekking tot de tijd. Er waren

geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek van empagliflozine tussen gezonde vrijwilligers en patiënten met diabetes type 2.

Toediening van empagliflozine 25 mg na inname van een maaltijd met een hoog vet- en caloriegehalte resulteerde in een licht verlaagde blootstelling; AUC nam af met ongeveer 16% en  $C_{max}$  met ongeveer 37% vergeleken met de nuchtere toestand. Het waargenomen effect van voedsel op de farmacokinetiek van empagliflozine werd niet als klinisch relevant beschouwd en empagliflozine kan worden toegediend met of zonder voedsel.

### Distributie

Het schijnbare distributievolume tijdens steady state werd geschat op 73,8 l gebaseerd op de populatiefarmacokinetische analyse. Na toediening van een orale [ $^{14}C$ ]-empagliflozineoplossing aan gezonde vrijwilligers was de verdeling naar de rode bloedcellen ongeveer 37% en de plasma-eiwitbinding 86%.

### Biotransformatie

Geen belangrijke metabolieten van empagliflozine werden aangetroffen in menselijk plasma en de meest voorkomende metabolieten waren drie glucuronideconjugaten (2-, 3- en 6-O-glucuronide). Systemische blootstelling van elke metaboliet was minder dan 10% van het totale geneesmiddelgerelateerde materiaal. *In-vitro*-studies suggereren dat de primaire route van metabolisme van empagliflozine bij de mens glucuronidering door de uridine-5'-difosfoglucuronosyltransferases UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 en UGT1A9 is.

### Eliminatie

Op basis van de populatiefarmacokinetische analyse werd de schijnbare terminale eliminatiehalfwaardetijd van empagliflozine geschat op 12,4 uur en de schijnbare orale klaring was 10,6 l/uur. De variabiliteit tussen proefpersonen en de residuale variabiliteit voor klaring van oraal ingenomen empagliflozine waren respectievelijk 39,1% en 35,8%. Met eenmaaldaagse dosering werden plateauplasmaconcentraties van empagliflozine bij de vijfde dosis bereikt. In overeenstemming met de halfwaardetijd werd met betrekking tot de plasma-AUC tijdens de plateau fase tot 22% accumulatie waargenomen. Na toediening van een orale dosis [ $^{14}C$ ]-empagliflozineoplossing aan gezonde vrijwilligers werd ongeveer 96% van de geneesmiddelgerelateerde radioactiviteit geëlimineerd in de feces (41%) of de urine (54%). De meerderheid van de geneesmiddelgerelateerde radioactiviteit teruggevonden in de feces was onveranderd oorspronkelijk geneesmiddel en ongeveer de helft van de geneesmiddelgerelateerde radioactiviteit uitgescheiden in de urine was onveranderd oorspronkelijk geneesmiddel.

### Speciale patiëntengroepen

#### *Nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met milde, matige of ernstige nierinsufficiëntie ( $eGFR < 30 - < 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en patiënten met nierfalen / terminale nierziekte steeg de AUC van empagliflozine met respectievelijk ongeveer 18%, 20%, 66% en 48% in vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie. Piekplasmaconcentraties van empagliflozine waren vergelijkbaar bij patiënten met matige nierinsufficiëntie en nierfalen / terminale nierziekte in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie. Piekplasmaconcentraties van empagliflozine waren ruwweg 20% hoger bij patiënten met milde en ernstige nierinsufficiëntie in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie. De populatiefarmacokinetische analyse toonde aan dat de schijnbare klaring van oraal ingenomen empagliflozine daalde met een daling van de  $eGFR$  leidend tot een toename van de blootstelling aan het geneesmiddel.

#### *Leverinsufficiëntie*

Bij proefpersonen met milde, matige en ernstige leverinsufficiëntie volgens de Child-Pugh-classificatie steeg de AUC van empagliflozine ongeveer met respectievelijk 23%, 47% en 75% en de

$C_{\max}$  met respectievelijk ongeveer 4%, 23% en 48% vergeleken met proefpersonen met een normale leverfunctie.

#### *Body mass index (BMI)*

Gebaseerd op de populatiefarmacokinetische analyse had body mass index geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van empagliflozine. In deze analyse werd de AUC geschat ongeveer 5,82%, 10,4% en 17,3% lager te zijn bij personen met een BMI van respectievelijk 30, 35 en 45 kg/m<sup>2</sup> in vergelijking met patiënten met een BMI van 25 kg/m<sup>2</sup>.

#### *Geslacht*

Gebaseerd op de populatiefarmacokinetische analyse had geslacht geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van empagliflozine.

#### *Etniciteit*

In de populatiefarmacokinetische analyse werd de AUC geschat ongeveer 13,5% hoger te zijn bij Aziaten met een body mass index van 25 kg/m<sup>2</sup> in vergelijking met niet-Aziaten met een body mass index van 25 kg/m<sup>2</sup>.

#### *Ouderen*

Gebaseerd op de populatiefarmacokinetische analyse had leeftijd geen klinisch betekenisvol effect op de farmacokinetiek van empagliflozine.

#### *Pediatrische patiënten*

In een pediatriese fase I-studie werden de farmacokinetiek en farmacodynamiek van empagliflozine (5 mg, 10 mg en 25 mg) onderzocht bij kinderen en adolescenten van 10 tot 18 jaar met diabetes mellitus type 2. De waargenomen farmacokinetische en farmacodynamische responsen kwamen overeen met die bij volwassen patiënten werden waargenomen.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit, vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling.

In langetermijntoxiciteitsstudies bij knaagdieren en honden werden symptomen van toxiciteit waargenomen bij blootstellingen groter of gelijk aan 10 maal de klinische dosis van empagliflozine. De meeste toxiciteit was consistent met secundaire farmacologie gerelateerd aan glucoseverlies via de urine en onbalans van elektrolyten, waaronder verminderd lichaamsgewicht en lichaamsvet, verhoogde voedselconsumptie, diarree, uitdroging, verlaagde serumglucose en verhogingen van andere serumparameters verbonden aan verhoogd eiwitmetabolisme en gluconeogenese, urineveranderingen zoals polyurie en glucosurie, en microscopische veranderingen waaronder mineralisatie in de nieren en sommige zachte en vasculaire weefsels. Microscopisch bewijs van de effecten van overmatige farmacologie op de nieren waargenomen bij sommige soorten omvatte dilatatie in de tubuli en mineralisatie van de tubuli en in het bekken bij ongeveer 4 maal de klinische AUC-blootstelling van empagliflozine geassocieerd met de dosis van 25 mg.

Empagliflozine is niet genotoxisch.

In een 2 jaar durende carcinogeniteitsstudie gaf empagliflozine geen verhoging van de incidentie van tumoren bij vrouwelijke ratten tot de hoogste dosis van 700 mg/kg/dag, wat overeenkomt met ongeveer 72 maal de maximale klinische AUC-blootstelling aan empagliflozine. Bij mannelijke ratten werden behandelingsgerelateerde goedaardige proliferatieve vasculaire laesies (hemangiomen) van de mesenteriale lymfeknoop waargenomen bij de hoogste doses, maar niet bij 300 mg/kg/dag, wat overeenkomt met ongeveer 26 maal de maximale klinische blootstelling aan empagliflozine. Er werden bij ratten interstitiële cel tumoren in de testes waargenomen met een hogere incidentie bij 300 mg/kg/dag en hoger, maar niet bij 100 mg/kg/dag, wat overeenkomt met ongeveer 18 maal de

maximale klinische blootstelling aan empagliflozine. Beide tumoren komen vaak voor bij ratten en het is onwaarschijnlijk dat ze relevant zijn bij mensen.

Empagliflozine verhoogde de incidentie van tumoren in vrouwelijke muizen niet bij doses tot 1 000 mg/kg/dag, wat overeenkomt met ongeveer 62 maal de maximale klinische blootstelling aan empagliflozine. Empagliflozine induceerde niertumoren bij mannelijke muizen bij 1 000 mg/kg/dag, maar niet bij 300 mg/kg/dag, wat overeenkomt met ongeveer 11 maal de maximale klinische blootstelling aan empagliflozine. Het werkingsmechanisme voor deze tumoren is afhankelijk van de natuurlijke aanleg van de mannelijke muizen voor renale pathologie en een metabolische route die niet voorkomt bij mensen. De niertumoren bij de mannelijke muizen worden als niet relevant voor de mens beschouwd.

Bij blootstellingen die voldoende in overmaat boven de blootstelling bij de mens liggen na therapeutische doses, had empagliflozine geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid of de vroege embryonale ontwikkeling. Empagliflozine toegediend tijdens de periode van organogenese was niet teratogeen. Alleen bij toxische doses voor de moeder veroorzaakte empagliflozine ook gebogen botten in de ledematen bij ratten en toegenomen embryofoetaal verlies bij konijnen.

In pre- en postnatale toxiciteitsstudies bij ratten werd verminderde gewichtstoename van de nakomelingen waargenomen bij blootstellingen van de moeder aan ongeveer 4 maal de maximale klinische blootstelling aan empagliflozine. Een dergelijk effect werd niet gezien bij een systemische blootstelling die gelijk is aan de maximale klinische blootstelling aan empagliflozine. De relevantie van deze bevinding voor de mens is onduidelijk.

In een juveniele toxiciteitsstudie bij ratten, waarbij empagliflozine toegediend werd vanaf postnatale dag 21 tot postnatale dag 90, werd onschadelijke, minimale tot lichte renale tubulus- en bekkendilatatie pas gezien bij 100 mg/kg/dag, wat ongeveer 11 maal de maximale klinische dosis van 25 mg is. Deze bevindingen waren afwezig na een 13 weken durende, geneesmiddelvrije periode.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Lactosemonohydraat  
Microkristallijne cellulose  
Hydroxypropylcellulose  
Croscarmellose natrium  
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide  
Magnesiumstearaat

#### Filmomhulling

Hypromellose  
Titaandioxide (E171)  
Talk  
Macrogol (400)  
IJzeroxide geel (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Geperforeerde PVC/aluminium eenheidsdosisblisterverpakkingen.

Verpakkingsgrootten van 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 en 100 x 1 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

### Jardiance 10 mg filmomhulde tabletten

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 filmomhulde tabletten

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

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 mei 2014

Datum van laatste verlenging: 14 februari 2019

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**



## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

### Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Strasse 51 – 61  
59320 Ennigerloh  
Duitsland

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Jardiance 10 mg filmomhulde tabletten  
empagliflozine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 10 mg empagliflozine

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose, zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

7 x 1 filmomhulde tabletten  
10 x 1 filmomhulde tabletten  
14 x 1 filmomhulde tabletten  
28 x 1 filmomhulde tabletten  
30 x 1 filmomhulde tabletten  
60 x 1 filmomhulde tabletten  
70 x 1 filmomhulde tabletten  
90 x 1 filmomhulde tabletten  
100 x 1 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Duitsland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Jardiance 10 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN (GEPERFOREERD)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Jardiance 10 mg tabletten  
empagliflozine

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Boehringer Ingelheim

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Jardiance 25 mg filmomhulde tabletten  
empagliflozine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 25 mg empagliflozine

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose, zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

7 x 1 filmomhulde tabletten  
10 x 1 filmomhulde tabletten  
14 x 1 filmomhulde tabletten  
28 x 1 filmomhulde tabletten  
30 x 1 filmomhulde tabletten  
60 x 1 filmomhulde tabletten  
70 x 1 filmomhulde tabletten  
90 x 1 filmomhulde tabletten  
100 x 1 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**



**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Duitsland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Jardiance 25 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN (GEPERFOREERD)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Jardiance 25 mg tabletten  
empagliflozine

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Boehringer Ingelheim

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Jardiance 10 mg filmomhulde tabletten**

### **Jardiance 25 mg filmomhulde tabletten**

empagliflozine

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Jardiance en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Jardiance en waarvoor wordt dit middel ingenomen?**

##### **Wat is Jardiance?**

Jardiance bevat de werkzame stof empagliflozine.

Jardiance maakt onderdeel uit van een groep geneesmiddelen die natrium-glucose-cotransporter-2 (SGLT2)-remmers worden genoemd.

##### **Waarvoor wordt Jardiance ingenomen?**

##### **Diabetes mellitus type 2**

- Jardiance wordt gebruikt om diabetes type 2 bij volwassen patiënten (18 jaar en ouder) te behandelen die niet kan worden gecontroleerd door een voedingsplan en lichaamsbeweging alleen.
- Jardiance kan zonder andere medicijnen worden gebruikt bij patiënten die geen metformine (een ander antidiabetisch geneesmiddel) kunnen innemen.
- Jardiance kan ook met andere medicijnen voor de behandeling van diabetes worden gebruikt. Dit kunnen medicijnen zijn die via de mond worden ingenomen of door middel van een injectie worden toegediend, zoals insuline.

Jardiance werkt door het SGLT2-eiwit in de nieren te blokkeren. Hierdoor wordt bloedsuiker (glucose) via uw urine verwijderd. Daardoor zorgt Jardiance ervoor dat de hoeveelheid suiker in uw bloed wordt verlaagd.

Dit medicijn kan ook helpen bij het voorkomen van hartziekte bij patiënten met diabetes mellitus type 2.

Ga door met uw voedingsplan en blijf bewegen. Het is belangrijk dat u hiermee doorgaat zoals besproken met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## **Hartfalen**

- Jardiance wordt gebruikt om hartfalen te behandelen bij volwassen patiënten die klachten ervaren door een verminderde hartfunctie.

## **Wat is diabetes type 2?**

Diabetes type 2 is een ziekte die ontstaat door zowel uw erfelijke aanleg (genen) als uw manier van leven. Als u diabetes type 2 heeft, maakt uw alvleesklier niet genoeg insuline om het niveau van glucose in uw bloed te controleren en is uw lichaam niet in staat om zijn eigen insuline effectief te gebruiken. Dit resulteert in een hoge glucoseconcentratie in uw bloed die kan leiden tot medische problemen zoals hartziekte, nierziekte, blindheid en slechte bloedsomloop in uw armen en benen.

## **Wat is hartfalen?**

Hartfalen treedt op wanneer het hart te zwak of stijf is en niet goed kan werken. Dit kan leiden tot ernstige medische problemen en tot behandeling in het ziekenhuis. De meest voorkomende kenmerken van hartfalen zijn kortademigheid, zich altijd moe of zeer moe voelen en zwelling van de enkels.

Jardiance helpt uw hart beschermen tegen zwakker worden en vermindert uw symptomen.

## **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

### **Wanneer mag u dit middel niet innemen?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

**Neem direct contact op met uw arts of het dichtstbijzijnde ziekenhuis:**

Ketoacidose (verzuring van bloed)

- als u symptomen krijgt zoals snel gewichtsverlies, misselijkheid of overgeven, buikpijn, erge dorst hebben, snelle en diepe ademhaling, verwardheid, ongebruikelijke slaperigheid of vermoeidheid, een zoete geur van uw adem, een zoete of metaalachtige smaak in uw mond of een andere geur van uw urine of zweet, neem dan onmiddellijk contact op met een arts of het dichtstbijzijnde ziekenhuis. Deze klachten kunnen een aanwijzing zijn voor ‘ketoacidose’ – een zelden voorkomende, maar ernstige, soms levensbedreigende ontregeling van uw diabetes waarbij er in laboratoriumtesten een verhoogde concentratie van ‘ketonlichamen’ in uw bloed of urine wordt gevonden. Bij langere tijd niet of nauwelijks eten of drinken, veel alcoholgebruik, uitdroging, een plotselinge verlaging van de insulinedosering of een grotere insulinebehoefte vanwege grote chirurgische ingrepen of ernstige ziekte kan het risico op het ontstaan van ketoacidose verhoogd zijn.

### **Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt en tijdens de behandeling:**

- als u ‘diabetes type 1’ heeft. Dit type begint meestal als u jong bent en uw lichaam geen insuline aanmaakt. U mag geen Jardiance gebruiken om uw diabetes type 1 te behandelen.
- als u ernstige nierproblemen heeft. Het kan zijn dat uw arts u vertelt om 1 tablet van 10 mg 1 keer per dag in te nemen. Ook kan uw arts aan u vragen een ander geneesmiddel te nemen (zie ook rubriek 3, ‘Hoe neemt u dit middel in?’).
- als u ernstige leverproblemen heeft – uw arts kan u vragen een ander geneesmiddel te nemen.
- als u het risico loopt op uitdroging, bijvoorbeeld:
  - als u moet overgeven, diarree of koorts heeft of als u niet kunt eten of drinken
  - als u geneesmiddelen gebruikt die de urineproductie verhogen (diuretica) of de bloeddruk verlagen
  - als u 75 jaar of ouder bent.

Mogelijke symptomen staan vermeld in rubriek 4 onder ‘Uitdroging’. Uw arts kan u vragen te stoppen met het innemen van Jardiance totdat u hersteld bent om verlies van te veel lichaamsvocht te voorkomen. Vraag naar de manieren waarop u uitdroging kunt voorkomen.

- als u een ernstige infectie van de nier of van de urinewegen met koorts heeft. Uw arts kan u vragen te stoppen met het innemen van Jardiance totdat u hersteld bent.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u last krijgt van een combinatie van de symptomen pijn, gevoeligheid, roodheid, of zwelling van de geslachtsorganen of het gebied tussen de geslachtsdelen en de anus, met koorts of een algeheel gevoel van onwelzijn. Deze symptomen kunnen wijzen op een zeldzame maar ernstige of zelfs levensbedreigende infectie, genaamd necrotiserende fasciitis van het perineum of fournier-gangreen, dat het weefsel onder de huid beschadigt. Fournier-gangreen dient onmiddellijk te worden behandeld.

#### Voetverzorging

Net als voor alle diabetespatiënten is het belangrijk voor u om uw voeten regelmatig te controleren en om ieder advies over voetverzorging van uw zorgverlener op te volgen.

#### Nierfunctie

Uw nieren moeten worden gecontroleerd voordat de behandeling start en tijdens het gebruik van dit medicijn.

#### Urineglucose (suiker in uw urine)

Vanwege de manier waarop dit geneesmiddel werkt, zal uw urine positief voor suiker testen terwijl u dit medicijn gebruikt.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Jardiance wordt niet aanbevolen voor gebruik door kinderen en jongeren tot 18 jaar, omdat het niet is onderzocht bij deze patiënten.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Jardiance nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Het is belangrijk om uw arts te vertellen:

- als u medicijnen gebruikt die de urineproductie verhogen (diuretica). Uw arts kan u vragen te stoppen met het innemen van Jardiance. Mogelijke symptomen van het verliezen van te veel vocht uit uw lichaam staan vermeld in rubriek 4.
- als u andere medicijnen gebruikt die de hoeveelheid suiker in uw bloed verlagen, zoals insuline of een ‘sulfonylureumderivaat’. Uw arts wil mogelijk de dosering van deze andere geneesmiddelen verlagen, om te voorkomen dat u een te laag bloedglucosegehalte (hypoglykemie) krijgt.
- als u lithium gebruikt. Jardiance kan de hoeveelheid lithium in uw bloed verlagen.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Gebruik Jardiance niet als u zwanger bent. Het is niet bekend of Jardiance schadelijk is voor het ongeboren kind. Gebruik Jardiance niet als u borstvoeding geeft. Het is niet bekend of Jardiance overgaat in de moedermelk.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Jardiance heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Het innemen van dit medicijn in combinatie met middelen die ‘sulfonylureumderivaten’ worden genoemd of met insuline kan een te laag bloedglucosegehalte (hypoglykemie) veroorzaken. Dit kan leiden tot symptomen zoals trillen, zweten en verandering in het gezichtsvermogen, en het kan uw rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden. Rijd niet en gebruik geen gereedschap of machines als u zich duizelig voelt terwijl u Jardiance gebruikt.

### **Jardiance bevat lactose**

Jardiance bevat lactose (melksuiker). Als uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

### **Jardiance bevat natrium**

Dit medicijn bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Hoeveel moet u innemen?**

- Het wordt aangeraden dat u start met het innemen van Jardiance 1 keer per dag 1 tablet van 10 mg. Als u diabetes mellitus type 2 heeft, zal uw arts beslissen of de dosis verhoogd wordt naar 1 tablet van 25 mg 1 keer per dag, als dat nodig is om uw bloedsuiker onder controle te houden.
- Uw arts kan de dosis beperken tot 1 tablet van 10 mg 1 keer per dag, als u nierproblemen heeft.
- Uw arts zal de sterkte voorschrijven die goed is voor u. Verander de dosis niet tenzij uw arts u dat verteld heeft.

### **Hoe neemt u dit geneesmiddel in?**

- Slik de tablet in zijn geheel in met water.
- U kunt de tablet met of zonder voedsel innemen.
- U kunt de tablet op elk moment van de dag innemen. Probeer hem echter elke dag op dezelfde tijd in te nemen. Dit zal u helpen te onthouden dat u hem in moet nemen.

Als u diabetes mellitus type 2 heeft, kan uw arts Jardiance samen met een ander antidiabetisch medicijn voorschrijven. Vergeet niet om alle medicijnen volgens de aanwijzingen van uw arts in te nemen om het beste resultaat te bereiken voor uw gezondheid.

Een geschikt voedingsplan en lichaamsbeweging helpen uw lichaam om de bloedsuiker beter te gebruiken. Het is belangrijk om door te gaan met het voedingsplan en de lichaamsbeweging aanbevolen door uw arts terwijl u Jardiance gebruikt.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u te veel Jardiance heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met een arts of ga direct naar een ziekenhuis. Neem het doosje geneesmiddelen mee.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Wat u moet doen als u vergeet een tablet in te nemen, is afhankelijk van hoe lang het nog duurt tot uw volgende dosis.

- Als het nog 12 uur of langer is tot uw volgende dosis, neem dan Jardiance in zodra u het zich herinnert. Neem dan de volgende dosis op de gebruikelijke tijd.
- Als het minder dan 12 uur is tot de volgende dosis, dan moet u de overgeslagen dosis niet meer innemen. Neem dan de volgende dosis op de gebruikelijke tijd.
- Neem geen dubbele dosis Jardiance om een vergeten dosis in te halen.

### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Stop niet met het innemen van Jardiance zonder eerst met uw arts te overleggen. Als u diabetes mellitus type 2 heeft en stopt met het innemen van Jardiance, kan uw bloedsuikergehalte omhoog gaan.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

**Neem direct contact op met een arts of het dichtstbijzijnde ziekenhuis als u een van de volgende bijwerkingen heeft:**

**Ernstige allergische reactie, komt soms voor (kan zich voordoen bij maximaal 1 op de 100 personen)**

Mogelijke kenmerken van een ernstige allergische reactie kunnen onder andere zijn:

- zwelling van het gezicht, de lippen, de mond, de tong of de keel, waardoor het moeilijk kan worden om adem te halen of te slikken.

**Diabetische ketoacidose (verzuring bloed), komt soms voor (kan zich voordoen bij maximaal 1 op de 100 personen)**

Dit zijn de kenmerken van diabetische ketoacidose (zie ook rubriek 2 ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?’):

- een verhoogde concentratie van ‘ketonlichamen’ in uw bloed of urine
- snel gewichtsverlies
- misselijkheid of overgeven
- buikpijn
- erge dorst hebben
- snelle en diepe ademhaling
- verwardheid
- ongebruikelijke slaperigheid of vermoeidheid
- een zoete geur van uw adem, een zoete of metaalachtige smaak in uw mond of een andere geur van uw urine of zweet.

Deze klachten kunnen optreden ongeacht de bloedsuikerspiegel. Uw arts kan beslissen om tijdelijk of voorgoed te stoppen met uw behandeling met Jardiance.

**Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts als u de volgende bijwerkingen ervaart:**

**Laag bloedsuikergehalte (hypoglykemie), zeer vaak waargenomen (kan zich voordoen bij meer dan 1 op de 10 personen)**

Als u Jardiance inneemt met een ander medicijn dat een laag bloedsuikergehalte kan veroorzaken, zoals een sulfonyleureumderivaat of insuline, dan is de kans op het krijgen van een laag bloedsuikergehalte hoger. De klachten bij een laag bloedsuikergehalte kunnen zijn:

- trillen, zweten, zich zeer angstig of verward voelen, snelle hartslag
- overmatige honger, hoofdpijn.

Uw arts zal u vertellen hoe u het lage bloedsuikergehalte moet behandelen en wat u moet doen als u een van bovengenoemde klachten krijgt. Als u klachten heeft van een laag bloedsuikergehalte, eet dan glucosetabletten, een snack met veel suiker of drink vruchtensap. Meet zo mogelijk uw bloedsuiker en rust.

**Urineweginfectie, vaak waargenomen (kan zich voordoen bij maximaal 1 op de 10 personen)**

De klachten van een urineweginfectie zijn:

- brandend gevoel tijdens het plassen
- urine ziet er troebel uit
- pijn in het bekken of pijn in de middenrug (wanneer nieren geïnfecteerd zijn).

Een drang om te plassen of meer frequent te plassen kan te wijten zijn aan het werkingsmechanisme van Jardiance, maar kunnen ook klachten zijn van een urineweginfectie. Als u een toename van dergelijke klachten opmerkt, moet u ook contact opnemen met uw arts.



## **Uitdroging, wordt zeer vaak waargenomen (kan zich voordoen bij meer dan 1 op de 10 personen)**

De klachten bij uitdroging zijn niet specifiek, maar kunnen zijn:

- ongebruikelijke dorst
- licht gevoel in het hoofd of duizeligheid bij het opstaan
- flauwvallen of bewustzijnsverlies.

## **Andere bijwerkingen tijdens het innemen van Jardiance:**

Vaak

- genitale schimmelinfectie (spruw)
- meer plassen dan gebruikelijk of vaker moeten plassen
- jeuk
- huiduitslag of rode huid – deze kan jeuken en gepaard gaan met bulten, vochtafscheiding of blaren
- dorst
- bloedonderzoek kan een stijging in de spiegels van vetten in het bloed (cholesterol) tonen
- verstopping.

Soms

- netelroos
- moeite of pijn bij het legen van de blaas
- bloedonderzoek kan een daling in verband met de nierfunctie tonen (creatinine of ureum)
- bloedonderzoek kan toename in de hoeveelheid rode bloedcellen in uw bloed (hematocriet) tonen.

Zelden

- necrotiserende fasciitis van het perineum of fournier-gangreen, een ernstige infectie van weke delen van de geslachtsorganen of het gebied tussen de geslachtsdelen en de anus.

Zeer zelden

- ontsteking van de nieren (tubulo-interstitiële nefritis).

## **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de blisterverpakking en op de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de verpakking beschadigd is of tekenen van geknoei vertoont.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de

juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is empagliflozine.
  - Elke tablet bevat 10 mg of 25 mg empagliflozine.
  
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - tabletkern: lactosemonohydraat (zie aan het eind van rubriek 2 onder 'Jardiance bevat lactose'), microkristallijne cellulose, hydroxypropylcellulose, croscarmellose natrium (zie onderaan in rubriek 2 onder 'Jardiance bevat natrium'), colloïdaal watervrij siliciumdioxide, magnesiumstearaat
  - filmomhulling: hypromellose, titaandioxide (E171), talk, macrogol (400), geel ijzeroxide (E172).

### **Hoe ziet Jardiance eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Jardiance 10 mg filmomhulde tabletten zijn rond, lichtgeel, biconvex en hebben een afgeschuinde rand. Ze hebben de inscriptie 'S10' aan de ene zijde en het logo van Boehringer Ingelheim op de andere zijde. De tabletten zijn 9,1 mm in diameter.

Jardiance 25 mg filmomhulde tabletten zijn ovaal, lichtgeel en biconvex. Ze hebben de inscriptie 'S25' aan de ene zijde en het logo van Boehringer Ingelheim op de andere zijde. De tablet is 11,1 mm lang en heeft een breedte van 5,6 mm.

Jardiance tabletten zijn beschikbaar in geperforeerde PVC/aluminium eenheidsdosisblisterverpakkingen. De verpakkingsgrootten zijn 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 en 100 x 1 filmomhulde tabletten.

Mogelijk worden niet alle genoemde verpakkingsgrootten in uw land in de handel gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

**Fabrikant**

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

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

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Strasse 51 – 61  
59320 Ennigerloh  
Duitsland

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

**France**

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

**România**

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

**Ireland**

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

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand JJJJ}.**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

**BIJLAGE IV**

**CONCLUSIES VAN HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU MET BETREKKING  
TOT HET VERZOEK OM EEN BESCHERMINGSTERMIJN VAN ÉÉN JAAR VOOR HET  
IN DE HANDEL BRENGEN**

## **Conclusies van het Europees Geneesmiddelenbureau met betrekking tot:**

- **beschermingstermijn van één jaar voor het in de handel brengen**

Het CHMP heeft de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ingediende gegevens beoordeeld, rekening houdend met de bepalingen van artikel 14, lid 11, van Verordening (EG) nr. 726/2004, en is van mening dat de nieuwe therapeutische indicatie een significant klinisch voordeel biedt in vergelijking tot bestaande therapieën, zoals toegelicht in het Europees openbaar beoordelingsrapport.