SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Appref 5 mg/850 mg filmomhulde tabletten
Appref 5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten
Appref 12,5 mg/850 mg filmomhulde tabletten
Appref 12,5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Appref 5 mg/850 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 5 mg empagliflozine en 850 mg metformine hydrochloride.

Appref 5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 5 mg empagliflozine en 1000 mg metformine hydrochloride.

Appref 12,5 mg/850 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 12,5 mg empagliflozin en 850 mg metformine hydrochloride.

Appref 12,5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 12,5 mg empagliflozin en 1000 mg metformine hydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Appref 5 mg/850 mg filmomhulde tabletten

Witte of bijna witte, ovale, biconvexe filmomhulde tablet van 22 mm * 11 mm, waarop aan één zijde 5-850 is gedrukt en aan de andere zijde onbedrukt.

Appref 5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten

Roze, ovale, biconvexe filmomhulde tablet van 22 mm * 11 mm, waarop aan één zijde 5-1000 is gedrukt en aan de andere zijde onbedrukt.

Appref 12,5 mg/850 mg filmomhulde tabletten

Bruinachtig oranje, ovale, biconvexe filmomhulde tablet van 22 mm * 11 mm, waarop aan één zijde 12.5-850 is gedrukt en aan de andere zijde onbedrukt.

Appref 12,5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten

Gele, ovale, biconvexe filmomhulde tablet van 22 mm * 11 mm, waarop aan één zijde 12.5-1000 is gedrukt en aan de andere zijde onbedrukt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Appref is geïndiceerd bij volwassenen en kinderen in de leeftijd van 10 jaar en ouder voor de behandeling van diabetes mellitus type 2 als aanvulling op dieet en lichaamsbeweging:
- bij patiënten die onvoldoende gereguleerd worden met de maximaal verdraagbare dosis van alleen metformine,
- in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes, bij patiënten die onvoldoende gereguleerd worden met metformine en deze geneesmiddelen,
- bij patiënten die al worden behandeld met de combinatie van empagliflozine en metformine als afzonderlijke tabletten.

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.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen met een normale nierfunctie (eGFR ≥90 ml/min/1,73 m^2)

De aanbevolen dosering is tweemaal per dag één tablet. De dosering dient individueel te worden aangepast op basis van het huidige regime van de patiënt, de werkzaamheid en verdraagbaarheid met gebruik van de aanbevolen dagdosis van 10 mg of 25 mg empagliflozine, terwijl de maximale aanbevolen dagdosis van metformine niet wordt overschreden.

Voor patiënten die onvoldoende gereguleerd worden met metformine (alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes)

Bij patiënten die onvoldoende gereguleerd worden met alleen metformine of in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes, is de aanbevolen startdosis van empagliflozine/metformine empagliflozine 5 mg tweemaal per dag (dagdosis van 10 mg) en de dosis van metformine vergelijkbaar met de dosis die al wordt genomen. Bij patiënten die een totale dagdosis empagliflozine van 10 mg verdragen en bij wie een strakkere bloedglucoseregulatie nodig is, kan de dosis worden verhoogd naar een totale dagdosis empagliflozine van 25 mg.
Als het geneesmiddel wordt gebruikt in combinatie met een sulfonylureumderivaat en/of insuline, kan een lagere dosering van het sulfonylureumderivaat en/of de insuline nodig zijn om de kans op hypoglykemie te verminderen (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Voor patiënten die overstappen van afzonderlijke tabletten van empagliflozine en metformine

Patiënten die overstappen van afzonderlijke tabletten van empagliflozine (10 mg of 25 mg totale dagdosis) en metformine naar Appref, dienen dezelfde dagdosis van empagliflozine en metformine te krijgen die al werd genomen of de dosering metformine die de al voorgeschreven dosering metformine het best benadert (voor beschikbare sterktes, zie rubriek 2).

Gemiste dosis

Als er een dosis wordt gemist, moet deze worden ingenomen zodra de patiënt dit beseft. Er mag echter niet tegelijkertijd een dubbele dosis worden genomen. In dit geval dient de gemiste dosis te worden overgeslagen.

Speciale patiëntgroepen

Nierinsufficiëntie
De glykemische werkzaamheid van empagliflozine is afhankelijk van de nierfunctie. Ter

vermindering van het cardiovasculaire risico dient als aanvulling op de standaardzorg een dagelijkse dosis van 10 mg empagliflozine te worden gebruikt bij patiënten met een eGFR onder 60 ml/min/1,73 m^2 (zie tabel 1). Omdat de glucoseverlagende werking van empagliflozine minder is bij patiënten met matige nierinsufficiëntie en bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie waarschijnlijk uitblijft, dient de toevoeging van andere antihyperglykemische middelen te worden overwogen als verdere glykemische regulering nodig is.
Voor adviezen over dosisaanpassing in overeenstemming met de eGFR of CrCl, zie tabel 1.

Vóór aanvang van de behandeling met metforminebevattende middelen dient een eGFR te worden bepaald, en ten minste jaarlijks daarna. Bij patiënten met een verhoogd risico op verdere progressie van een nierfunctiestoornis en bij ouderen dient de nierfunctie vaker te worden bepaald, bv. iedere 3-6 maanden.

Als er geen geschikte sterkte van empagliflozine/metformine beschikbaar is, dienen de individuele bestanddelen gebruikt te worden in plaats van de vaste dosiscombinatie.

Zie voor doseringsaanbevelingen voor pediatrische patiënten de subrubriek pediatrische patiënten hieronder.

Tabel 1: Dosering bij volwassen patiënten met een nierfunctiestoornis[a]

eGFR [ml/min/1,73 m^2] of CrCl [ml/min]	**Metformine**	**Empagliflozine**
≥60	Maximale dagdosis is 3000 mg. Dosisverlaging kan worden overwogen in relatie tot afnemende nierfunctie.	Start met 10 mg. Bij patiënten die 10 mg verdragen en aanvullende glykemische regulering nodig hebben, kan de dosis worden verhoogd naar 25 mg.
45 tot <60	Maximale dagdosis is 2000 mg. De startdosis is niet meer dan de helft van de maximale dosis.	Start met 10 mg[b]. Ga door met 10 mg bij patiënten die al empagliflozine gebruiken.
30 tot <45	Maximale dagdosis is 1000 mg. De startdosis is niet meer dan de helft van de maximale dosis.	Start met 10 mg[b]. Ga door met 10 mg bij patiënten die al empagliflozine gebruiken[b].
<30	Metformine is gecontra-indiceerd.	Empagliflozine wordt niet aanbevolen.

[a] Zie rubrieken 4.4, 4.8, 5.1 en 5.2
[b] Patiënten met diabetes mellitus type 2 en vastgestelde cardiovasculaire ziekte.

Leverinsufficiëntie
Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Ouderen
Vanwege het werkingsmechanisme zal een verminderde nierfunctie resulteren in een verlaagde glykemische werkzaamheid van empagliflozine. Omdat metformine door de nieren wordt uitgescheiden en ouderen meer kans hebben op een verminderde nierfunctie, dient dit geneesmiddel bij deze patiënten met voorzichtigheid te worden gebruikt.
Het controleren van de nierfunctie is noodzakelijk om metforminegerelateerde lactaatacidose te helpen voorkomen, met name bij ouderen (zie rubrieken 4.3 en 4.4). 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 dosering dient individueel te worden aangepast op basis van het huidige regime van de patiënt, de werkzaamheid en verdraagbaarheid.
Indien empagliflozine wordt toegevoegd bij patiënten die al metformine krijgen, moet de dosis

metformine dezelfde blijven als die de patiënt al innam. De aanbevolen startdosering empagliflozine is 5 mg tweemaal per dag (totale dagdosis van 10 mg). Bij patiënten die 5 mg empagliflozine tweemaal per dag verdragen en meer glykemische controle nodig hebben, kan de dosering worden verhoogd tot 12,5 mg tweemaal per dag (totale dagdosis van 25 mg).
Indien patiënten overstappen van afzonderlijke tabletten van empagliflozine en metformine op dit geneesmiddel, moet de dagdosis van empagliflozine en metformine dezelfde blijven als die al werd ingenomen of de dichtstbijzijnde therapeutisch geschikte dosis van metformine.
De maximale aanbevolen dagdosis Appref is 25 mg empagliflozine en 2.000 mg metformine (zie algemene informatie hierboven in rubriek 4.2).
Er zijn geen gegevens beschikbaar voor kinderen met eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 en kinderen jonger dan 10 jaar oud.

Wijze van toediening

Empagliflozine/metformine tabletten dienen tweemaal per dag tijdens de maaltijd te worden ingenomen om de met metformine gerelateerde gastro-intestinale bijwerkingen te verminderen. De tabletten dienen in hun geheel met water te worden ingeslikt. Alle patiënten dienen hun dieet voort te zetten met een voldoende verdeling van koolhydraatopname gedurende de dag. Patiënten met overgewicht dienen hun energiebeperkte dieet voort te zetten.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Alle vormen van acute metabole acidose (zoals lactaatacidose, diabetische ketoacidose) (zie rubriek 4.4).
- Diabetisch precoma.
- Ernstig nierfalen (eGFR <30 ml/min/1,73 m^2) (zie rubrieken 4.2 en 4.4).
- Acute aandoeningen die verandering van de nierfunctie kunnen veroorzaken zoals: uitdroging, ernstige infectie, shock (zie rubriek 4.4 en 4.8).
- Aandoeningen die weefselhypoxie kunnen veroorzaken (met name acute aandoeningen, of verslechtering van chronische aandoeningen) zoals: gedecompenseerd hartfalen, respiratoir falen, recent myocardinfarct, shock (zie rubriek 4.4).
- Leverinsufficiëntie, acute alcoholintoxicatie, alcoholisme (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Empagliflozine mag niet worden gebruikt bij patiënten met diabetes mellitus type 1 (zie “Diabetische ketoacidose” in rubriek 4.4)

Lactaatacidose

Lactaatacidose, een zeer zeldzame, maar ernstige metabole complicatie, treedt het vaakst op bij acute verslechtering van de nierfunctie, cardiopulmonale ziekte of sepsis. Accumulatie van metformine treedt op bij acute verslechtering van de nierfunctie en verhoogt het risico op lactaatacidose.

In het geval van dehydratie (ernstige diarree of braken, koorts of verminderde vochtinname) dient metformine tijdelijk gestaakt te worden en wordt de patiënt aanbevolen contact op te nemen met een zorgverlener.

Geneesmiddelen die de nierfunctie acuut kunnen verstoren (zoals antihypertensiva, diuretica en NSAID’s) dienen met voorzichtigheid gestart te worden bij patiënten die met metformine behandeld worden. Andere risicofactoren voor lactaatacidose zijn overmatig alcoholgebruik, leverinsufficiëntie, onvoldoende gereguleerde diabetes, ketose, langdurig vasten en aandoeningen die in verband worden gebracht met hypoxie, evenals gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die tot lactaatacidose kunnen leiden (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Patiënten en/of verzorgers dienen geïnformeerd te worden over het risico op lactaatacidose. Lactaatacidose wordt gekenmerkt door acidotische dyspneu, buikpijn, spierkrampen, asthenie en hypothermie gevolgd door coma. Bij mogelijke symptomen dient de patiënt te stoppen met het innemen van metformine en direct medische hulp te zoeken. Diagnostische laboratoriumbevindingen zijn een verlaagde bloed-pH (< 7,35), een verhoogde plasmalactaatspiegel (> 5 mmol/l) en een verhoogde anion gap en lactaat/pyruvaat-verhouding.

Patiënten met een bekende of vermoede mitochondriale ziekte
Bij patiënten van wie bekend is dat ze een mitochondriale ziekte hebben, zoals het mitochondriale encefalopathie met lactaatacidose en beroerteachtige episodes (MELAS-syndroom) en van moederszijde geërfde diabetes en doofheid (*maternal inherited diabetes and deafness*, MIDD), wordt metformine niet aanbevolen vanwege het risico op exacerbatie van lactaatacidose en neurologische complicaties die kunnen leiden tot verergering van de ziekte.

Bij tekenen en symptomen die het MELAS-syndroom of MIDD doen vermoeden na inname van metformine, moet de behandeling met metformine onmiddellijk worden gestaakt en moet onmiddellijk een diagnostische evaluatie plaatsvinden.

Diabetische ketoacidose

Zeldzame, waaronder levensbedreigende en fatale gevallen, van diabetische ketoacidose (DKA) zijn gemeld bij patiënten 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 DKA bij hogere doseringen van empagliflozine optreedt.

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

Bij patiënten bij wie DKA 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 empagliflozine kan opnieuw worden gestart wanneer de ketonenwaarden normaal zijn en de toestand van de patiënt is gestabiliseerd.

Vóór 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.

Langdurige diabetische ketoacidose en langdurige glucosurie zijn waargenomen met empagliflozine. Diabetische ketoacidose kan na het staken van de behandeling met empagliflozine langer aanhouden dan verwacht op basis van de plasmahalfwaardetijd (zie rubriek 5.2). Er kunnen empagliflozine-onafhankelijke factoren, zoals insulinedeficiëntie, betrokken zijn bij langere perioden van diabetische ketoacidose.

Patiënten die een hoger risico op DKA kunnen lopen, zijn o.a. patiënten met een lage bètacelfunctiereserve (bv. patiënten met diabetes type 2 met lage C-peptide, latente auto-immuundiabetes bij volwassenen (LADA) of patiënten met een voorgeschiedenis 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 niet aanbevolen om een behandeling met SGLT2-remmers te herstarten bij patiënten die DKA hebben ervaren tijdens een eerdere behandeling met SGLT2-remmers, tenzij een andere duidelijke precipiterende factor is geïdentificeerd en verholpen.

Dit geneesmiddel mag niet gebruikt worden bij patiënten met diabetes type 1. Gegevens van een klinisch onderzoeksprogramma toonden aan dat diabetes type 1 patiënten, behandeld met empagliflozine 10 mg en 25 mg als aanvulling op insuline, vaker voorvallen van DKA hadden ten opzichte van placebo.

Toediening van joodhoudende contrastmiddelen

Intravasculaire toediening van joodhoudende contrastmiddelen kan leiden tot contrastgeïnduceerde nefropathie, met accumulatie van metformine en een verhoogd risico op lactaatacidose als gevolg. Metformine dient gestaakt te worden voorafgaand aan of op het moment van het beeldvormend onderzoek en mag niet worden hervat tot ten minste 48 uur daarna, vooropgesteld dat de nierfunctie opnieuw is geëvalueerd en stabiel is bevonden (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

Nierinsufficiëntie

Vanwege het werkingsmechanisme zal een verminderde nierfunctie resulteren in een verlaagde glykemische werkzaamheid van empagliflozine. Empagliflozine/metformine is gecontra-indiceerd bij patiënten met een eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2 en dient tijdelijk gestaakt te worden bij omstandigheden die de nierfunctie veranderen (zie rubriek 4.3).

Monitoren van nierfunctie
Beoordeling van de nierfunctie wordt als volgt aanbevolen:
- Voordat gestart wordt met empagliflozine/metformine en regelmatig tijdens de behandeling, d.w.z. ten minste jaarlijks (zie rubriek 4.2).
- Voordat gestart wordt met een gelijktijdig te gebruiken geneesmiddel dat een negatief effect kan hebben op de nierfunctie.

Hartfunctie

Bij patiënten met hartfalen is er een groter risico op hypoxie en nierinsufficiëntie. Bij patiënten met stabiel chronisch hartfalen mogen empagliflozine/metfomine tabletten worden gebruikt, mits de hart- en nierfunctie regelmatig worden gecontroleerd. Voor patiënten met acuut en instabiel hartfalen is empagliflozine/metformine gecontra-indiceerd vanwege de metforminecomponent (zie rubriek 4.3).

Chirurgie

Metformine moet tijdens een chirurgische ingreep onder algehele, spinale of epidurale anesthesie worden stopgezet. De behandeling mag niet eerder dan 48 uur na chirurgie of hervatting van orale voeding hervat worden, vooropgesteld dat de nierfunctie opnieuw is beoordeeld en stabiel is bevonden.

Risico op volumedepletie

Gebaseerd op de werkingswijze van SGLT2-remmers kan osmotische diurese bij therapeutische 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 aandoeningen 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/metformine krijgen. Tijdelijke onderbreking van de behandeling met dit

geneesmiddel moet worden overwogen totdat het vloeistofverlies is gecorrigeerd.

Ouderen

Het effect van empagliflozine op glucose-excretie in de urine wordt geassocieerd met osmotische diurese, wat de hydratatiestatus kan beïnvloeden. Patiënten van 75 jaar en ouder kunnen een verhoogd risico op volumedepletie hebben. 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).

Urineweginfecties

Postmarketing zijn er gevallen van gecompliceerde urineweginfecties gemeld, waaronder pyelonefritis en urosepsis, bij patiënten die werden behandeld met empagliflozine (zie rubriek 4.8). Tijdelijke onderbreking van de behandeling 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 die SGLT2-remmers innemen, waaronder empagliflozine. 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 empagliflozine/metformine 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). Patiënten met sterke verhogingen van het hematocriet moeten worden gecontroleerd en onderzocht op onderliggende hematologische aandoeningen.

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^2), zowel bij aanwezigheid als bij afwezigheid van albuminurie. Patiënten met albuminurie kunnen meer baat hebben bij een behandeling met empagliflozine.

Laboratoriumbepalingen urine

Door zijn werkingsmechanisme zullen patiënten die dit geneesmiddel 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.

Vitamine B12

Metformine kan de vitamine B12-spiegels verlagen. Het risico op lage vitamine B12-spiegels neemt toe bij een stijgende dosis metformine, een langere behandelingsduur en/of bij patiënten met risicofactoren waarvan bekend is dat ze vitamine B12-deficiëntie veroorzaken. Indien wordt vermoed dat er sprake is van vitamine B12-deficiëntie (zoals anemie of neuropathie), moeten de serumspiegels van vitamine B12 worden gecontroleerd. Periodieke vitamine B12-controle kan nodig zijn bij patiënten met risicofactoren voor vitamine B12-deficiëntie. Behandeling met metformine moet worden voortgezet zolang deze wordt verdragen en niet gecontra-indiceerd is, en er moet een passende corrigerende behandeling van vitamine B12-deficiëntie worden gegeven in overeenstemming met de huidige klinische richtlijnen.

Pediatrische patiënten

In het DINAMO-onderzoek (zie rubriek 5.1) was het algehele veiligheidsprofiel bij kinderen en adolescenten vergelijkbaar met het bekende veiligheidsprofiel dat bij volwassen patiënten werd gezien en waren er geen relevante verschillen tussen placebo en empagliflozine wat betreft de beoordelingen van de groei of met betrekking tot de seksuele rijping na 26 weken behandeling.
Er is geen effect van metformine vastgesteld op de groei en puberteit tijdens de gecontroleerde klinische onderzoeken die één jaar duurden, maar er zijn geen langetermijngegevens over deze specifieke punten beschikbaar. Daarom wordt een zorgvuldige follow-up aanbevolen van het effect van metformine op deze parameters bij kinderen die worden behandeld met metformine, in het bijzonder prepuberale kinderen.

Kinderen in de leeftijd van 10 tot 12 jaar oud
In onderzoeken met metformine waren slechts 15 patiënten in de leeftijd van 10 tot 12 jaar oud geïncludeerd in de gecontroleerde klinische onderzoeken die werden uitgevoerd bij kinderen en adolescenten.
In het DINAMO-onderzoek waren 157 patiënten geïncludeerd en 91% van hen kreeg metformine als achtergrondtherapie; 25 van deze patiënten waren tussen 10 en 12 jaar oud.
Hoewel de werkzaamheid en veiligheid van metformine bij deze kinderen niet verschilden van de werkzaamheid en veiligheid bij oudere kinderen en adolescenten, wordt bijzondere voorzichtigheid aanbevolen wanneer het geneesmiddel wordt voorgeschreven aan kinderen in de leeftijd van 10 tot 12 jaar oud.

Natrium gehalte

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening van meervoudige doses van empagliflozine en metformine verandert de farmacokinetiek van empagliflozine of metformine bij gezonde proefpersonen niet significant.

Er is voor empagliflozine/metformine geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. De volgende toelichtingen geven de informatie weer die beschikbaar is over de individuele werkzame stoffen.

Empagliflozine

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 sulfonylureumderivaten, 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 empagliflozine/metformine 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 lithiumexcretie verhogen en de lithiumconcentraties in het bloed kunnen dalen. De serumconcentratie van lithium moet vaker worden gecontroleerd na het starten met empagliflozine en na dosisaanpassingen. Voor het monitoren van de serumconcentratie van lithium moet de patiënt worden verwezen naar de arts die lithium 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 gezonde 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.

Metformine

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

Alcohol
Alcoholintoxicatie is geassocieerd met een verhoogd risico op lactaatacidose, met name in het geval van vasten, ondervoeding of leverinsufficiëntie.

Organische kation-transporters (OCT)
Metformine is een substraat van zowel OCT1- als OCT2-transporters. Gelijktijdig gebruik van metformine met:
- OCT1-remmers (zoals verapamil) kan de werkzaamheid van metformine verminderen.
- OCT1-inductoren (zoals rifampicine) kan de gastro-intestinale absorptie en werkzaamheid van metformine verhogen.
- OCT2-remmers (zoals cimetidine, dolutegravir, ranolazine, trimethoprim, vandetanib, isavuconazole) kan de renale eliminatie van metformine verminderen en zo leiden tot een verhoging van de metformine plasmaconcentratie.
- remmers van zowel OCT1 als OCT2 (zoals crizotinib, olaparib) zouden de werkzaamheid en de renale eliminatie van metformine kunnen veranderen.

Daarom is voorzichtigheid geboden, vooral bij patiënten met nierinsufficiëntie, wanneer deze middelen samen met metformine worden toegediend, omdat de metformine plasmaconcentratie zou kunnen toenemen. Indien nodig zou een dosisaanpassing overwogen kunnen worden, aangezien OCT-remmers/inductoren de werkzaamheid van metformine zouden kunnen veranderen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Joodhoudende contrastmiddelen
Metformine moet voorafgaand aan of op het moment van het beeldvormend onderzoek stopgezet worden en mag pas ten minste 48 uur erna hervat worden, vooropgesteld dat de nierfunctie opnieuw is beoordeeld en stabiel is bevonden (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Combinatie die voorzorgen voor gebruik vereist

Sommige geneesmiddelen kunnen de nierfunctie negatief beïnvloeden, wat het risico op lactaatacidose kan verhogen, bv. NSAID's, inclusief selectieve cyclo-oxygenase (COX)-II-remmers, ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten en diuretica, met name lisdiuretica. Wanneer dergelijke middelen gestart worden in combinatie met metformine, is zorgvuldige monitoring van de nierfunctie noodzakelijk.

Glucocorticoïden (systemische en lokale behandeling), bèta-2-agonisten en diuretica hebben een intrinsieke bloedglucoseverhogende werking. De patiënt moet hierover worden geïnformeerd en de bloedglucosespiegel moet vaker gecontroleerd worden, vooral in het begin van de behandeling met deze geneesmiddelen. Zo nodig moet de dosis van de bloedglucoseverlagende medicatie worden

aangepast tijdens behandeling met de andere geneesmiddelen en bij het staken van die behandeling.

Insuline en insulinesecretagogenen
Insuline en insulinesecretagogenen, zoals sulfonylureumderivaten, 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 metformine (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van dit geneesmiddel of 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. Dieronderzoek heeft echter nadelige effecten op de postnatale ontwikkeling aangetoond. Een beperkte hoeveelheid gegevens suggereert dat het gebruik van metformine bij zwangere vrouwen geen verhoogd risico op aangeboren afwijkingen met zich meebrengt. Uit dieronderzoek met de combinatie van empagliflozine en metformine of met alleen metformine is alleen bij hogere doses van metformine reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Als de patiënt zwanger wil worden, en gedurende de zwangerschap, wordt aanbevolen diabetes niet met dit geneesmiddel te behandelen, maar dat insuline wordt gebruikt om de bloedglucosespiegel zo normaal mogelijk te houden, om het risico op afwijkingen van de foetus gerelateerd aan een abnormale bloedglucosespiegel te verminderen.

Borstvoeding

Metformine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Bij met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen van behandelde moeders zijn geen effecten aangetoond. Er zijn geen gegevens beschikbaar bij de mens over uitscheiding van empagliflozine in de moedermelk. Uit beschikbare gegevens bij dieren blijkt dat empagliflozine en metformine in melk worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt in de periode dat
borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar het effect van dit geneesmiddel of empagliflozine op de vruchtbaarheid bij de mens. De resultaten van dieronderzoek met empagliflozine en metformine 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

Appref 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 Appref gelijktijdig wordt gebruikt in combinatie met een sulfonylureumderivaat en/of insuline.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen in klinisch onderzoek waren hypoglykemie in combinatie met insuline en/of een sulfonylureumderivaat en gastro-intestinale symptomen (nausea, braken, diarree, buikpijn en gebrek aan eetlust). In klinisch onderzoek met empagliflozine als aanvulling op metformine werden in vergelijking met de bijwerkingen van de afzonderlijke componenten geen verdere bijwerkingen geïdentificeerd.

Bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen worden gerangschikt per absolute frequentie. Frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1000) 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

Systeem/orgaanklasse	**Zeer vaak**	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Zeer zelden**
Infecties en parasitaire aandoeningen		Vaginale candidiasis, vulvovaginitis, balanitis en andere genitale infecties[1,2] Urineweginfectie (waaronde pyelonefritis en urosepsis)[1,2]		Necrotiserende fasciitis van het perineum (Fournier-gangreen)[a]	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypoglykemie (wanneer gebruikt met sulfonylureumderivaat of insuline)[1]	Dorst[2] Vitamine B12-verlaging/ -deficiëntie[3,a]		Diabetische ketoacidose[a]	Lactaatacidose[3]
Zenuwstelselaandoeningen		Smaakstoornissen[3]			
Bloedvataandoeningen			Volume depletie[1, 2, d]		
Maagdarmstelselaandoeningen	Gastro-intestinale symptomen[3, 4]	Constipatie			
Lever- en galaandoeningen					Afwijkende leverfunctiewaarden[3] Hepatitis[3]
Huid- en onderhuidaandoeningen		Pruritus (gegeneraliseerd)[2, 3] Huiduitslag	Urticaria Angioedeem		Erytheem[3]
Nier- en urinewegaandoeningen		Vaker plassen[1, 2]	Dysurie[2]		Tubulointerstitiële nefritis
Onderzoeken		Serum lipiden verhoogd[2,b]	Bloed creatinine verhoogd/glomerulaire filtratie-snelheid verlaagd[1] Hematocriet verhoogd[2,c] creatinine		

[1] Zie de rubrieken hieronder voor aanvullende informatie.
[2] Geïdentificeerde bijwerkingen van empagliflozine als monotherapie
[3] Geïdentificeerde bijwerkingen van metformine als monotherapie.
[4] Gastro-intestinale symptomen zoals misselijkheid, braken, diarree, buikpijn en gebrek aan eetlust treden het vaakst op tijdens de start van de behandeling en verdwijnen in de meeste gevallen spontaan.
[a] Zie rubriek 4.4
[b] Gemiddelde procentuele toenames vanaf baseline voor respectievelijk empagliflozine 10 mg en 25 mg versus

placebo waren: totaal cholesterol 5,0% en 5,2% versus 3,7%; HDL-cholesterol 4,6% en 2,7% versus -0,5%; LDL-cholesterol 9,1% en 8,7% versus 7,8%; triglyceriden 5,4% en 10,8% versus 12,1%.
[c] Gemiddelde hematocrietveranderingen vanaf baseline waren 3,6% en 4,0% voor respectievelijk empagliflozine 10 mg en 25 mg, vergeleken met 0% voor placebo. In de EMPA-REG Outcome studie keerden hematocrietwaarden terug richting baselinewaarden na een follow-up periode van 30 dagen na stoppen van de behandeling.
[d] Gepoolde gegevens van onderzoeken met empagliflozine bij patiënten met hartfalen (waarbij de helft van de patiënten diabetes mellitus type 2 had) lieten een hogere frequentie van volumedepletie zien ("zeer vaak": 11,4% voor empagliflozine versus 9,7% voor placebo).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hypoglykemie

De frequentie van hypoglykemie was afhankelijk van de achtergrondtherapie in de respectievelijke studies en was vergelijkbaar voor empagliflozine en placebo als aanvulling op metformine, als aanvulling op linagliptine en metformine, voor de combinatie van empagliflozine met metformine bij geneesmiddelnaïeve patiënten in vergelijking met degenen die behandeld werden met empagliflozine en metformine als individuele bestanddelen, en als aanvulling op standaard ondersteunende behandeling. Een verhoogde frequentie werd waargenomen wanneer empagliflozine werd gegeven als aanvullende therapie op metformine en een sylfonylureumderivaat (empagliflozine 10 mg: 16,1%, empagliflozine 25 mg: 11,5% en placebo: 8,4%) of als aanvullende therapie op metformine en insuline (empagliflozine 10 mg: 31,3%, empagliflozine 25 mg: 36,2% en placebo: 34,7%).

Ernstige hypoglykemie (gebeurtenissen die hulp vereisen)
De totale frequentie van patiënten met ernstige hypoglykemische voorvallen was laag (< 1%) en vergelijkbaar voor empagliflozine en placebo als aanvullende therapie op metformine en voor de combinatie van empagliflozine met metformine bij geneesmiddelnaïeve patiënten in vergelijking met degenen die behandeld werden met empagliflozine en metformine als individuele bestanddelen, en als aanvulling op standaard ondersteunende behandeling. Ernstige hypoglykemische voorvallen traden op bij 0,5%, 0% en 0,5% van de patiënten behandeld met respectievelijk empagliflozine 10 mg, empagliflozine 25 mg en placebo als aanvullende therapie op metformine en insuline. Geen enkele patiënt had een ernstig hypoglykemisch voorval bij de combinatie met metformine en een sulfonylureumderivaat en als aanvulling op linagliptine en metformine.

Urineweginfectie

De totale frequentie van urineweginfectie als bijwerking was hoger bij patiënten behandeld met metformine die empagliflozine 10 mg kregen (8,8%) dan met empagliflozine 25 mg (6,6%) of placebo (7,8%). Vergelijkbaar met placebo werd urineweginfectie met empagliflozine vaker gemeld bij patiënten met een voorgeschiedenis van chronische of terugkerende urineweginfecties. De intensiteit (bijvoorbeeld licht/matig/ernstig) van urineweginfecties was vergelijkbaar bij patiënten behandeld met placebo. Urineweginfectievoorvallen werden bij vrouwelijke patiënten met empagliflozine 10 mg vaker gemeld dan met placebo, maar niet met empagliflozine 25 mg. De frequenties van urineweginfecties waren laag voor mannelijke patiënten en waren evenwichtig verdeeld over de behandelingsgroepen.

Vaginale candidiasis, vulvovaginitis, balanitis en andere genitale infectie

Vaginale candidiasis, vulvovaginitis, balanitis en andere genitale infecties werden vaker gemeld bij patiënten behandeld met metformine die empagliflozine 10 mg (4,0%) en empagliflozine 25 mg (3,9%) kregen dan met placebo (1,3%) en werden vaker gemeld bij vrouwelijke patiënten behandeld met empagliflozine dan met placebo. Het verschil in frequentie was minder uitgesproken bij mannelijke patiënten. De genitale infecties waren licht en matig ernstig in intensiteit, geen enkele was ernstig in intensiteit.

Er zijn gevallen van fimose/verworven fimose gelijktijdig met genitale infecties gemeld en in sommige gevallen was circumcisie nodig.

Vaker plassen

Zoals verwacht uit het werkingsmechanisme, werd vaker plassen (met inbegrip van de vooraf gedefinieerde termen pollakisurie, polyurie en nycturie) met hogere frequentie waargenomen bij patiënten behandeld met metformine die empagliflozine 10 mg (3,0%) en empagliflozine 25 mg (2,9%) kregen, dan met placebo (1,4%) als aanvullende therapie op metformine. Vaker plassen was meestal licht of matig ernstig in intensiteit. De frequentie van de gemelde nycturie was vergelijkbaar voor placebo en empagliflozine (< 1%).

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 laag bij patiënten behandeld met metformine die empagliflozine kregen: 0,6% voor empagliflozine 10 mg, 0,3% voor empagliflozine 25 mg en 0,1% voor placebo. Het effect van empagliflozine op glucose-excretie in de urine is geassocieerd met osmotische diurese, wat de hydratatiestatus van patiënten van 75 jaar en ouder zou kunnen beïnvloeden. Bij patiënten van ≥ 75 jaar zijn volumedepletievoorvallen gemeld bij één patiënt behandeld met empagliflozine 25 mg als aanvullende therapie op metformine.

Bloedcreatinine verhoogd/glomerulaire filtratiesnelheid verlaagd

De totale frequentie van patiënten met verhoogd bloedcreatinine en verlaagde glomerulaire filtratiesnelheid was vergelijkbaar voor empagliflozine en placebo als aanvulling op metformine (bloedcreatinine verhoogd: empagliflozine 10 mg 0,5%, empagliflozine 25 mg 0,1%, placebo 0,4%; glomerulaire filtratiesnelheid verlaagd: empagliflozine 10 mg 0,1%, empagliflozine 25 mg 0%, placebo 0,2%).
Aanvankelijke stijgingen van creatinine en aanvankelijke dalingen van geschatte glomerulaire filtratiesnelheden bij patiënten behandeld met empagliflozine als aanvullende therapie bij metformine 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 m2). 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.

Pediatrische patiënten

In de DINAMO-studie werden 157 kinderen van 10 jaar en ouder met diabetes type 2 behandeld. Van hen kregen 52 patiënten empagliflozine, 52 linagliptine en 53 placebo (zie rubriek 5.1). Tijdens de placebogecontroleerde fase was hypoglykemie de meest voorkomende bijwerking (empagliflozine 10 mg en 25 mg samen: 23,1%; placebo: 9,4%). Geen van deze voorvallen was ernstig en directe hulp was niet nodig.

Over het geheel genomen was het veiligheidsprofiel bij kinderen vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel bij volwassenen met diabetes mellitus type 2.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Symptomen

Empagliflozine

In gecontroleerde klinische studies vertoonden enkelvoudige doses tot maximaal 800 mg empagliflozine (gelijk aan 32 maal de hoogste aanbevolen dagelijkse dosis) bij gezonde vrijwilligers en meervoudige dagelijkse doses tot maximaal 100 mg empagliflozine (gelijk aan 4 maal de hoogste aanbevolen dagelijkse dosis) 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 relevant. Er is geen ervaring bij mensen met doses boven de 800 mg.

Metformine

Hypoglykemie is niet waargenomen met metforminedoses tot maximaal 85 g, hoewel in dergelijke omstandigheden lactaatacidose is opgetreden. Hoge overdosering van metformine of bijkomende risico's kunnen leiden tot lactaatacidose. Lactaatacidose vormt een medisch noodgeval en moet in het ziekenhuis worden behandeld (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Behandeling

In geval van overdosering dient met de juiste behandeling te worden begonnen op basis van de klinische status van de patiënt. De effectiefste methode om lactaat en metformine te verwijderen, is hemodialyse. De verwijdering van empagliflozine door hemodialyse is niet onderzocht.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen gebruikt bij diabetes, combinaties van orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen, ATC code: A10BD20

Werkingsmechanisme

Dit geneesmiddel combineert twee bloedglucoseverlagende geneesmiddelen met complementaire werkingsmechanismen ter verbetering van de bloedglucoseregulatie bij patiënten met diabetes type 2: empagliflozine, een remmer van natrium-glucose-cotransporter-2 (SGLT-2), en metforminehydrochloride, een lid van de biguanideklasse.

Empagliflozine

Empagliflozine is een reversibele, zeer sterke (IC_{50} van 1,3 nmol) en selectieve competitieve remmer van SGLT-2. Empagliflozine remt geen andere glucosetransporters die belangrijk zijn voor glucosetransport naar de perifere weefsels en is 5.000 maal selectiever voor SGLT-2 dan voor SGLT-1, de belangrijkste transporter verantwoordelijk voor glucoseabsorptie in de darm. SGLT-2 wordt in hoge mate tot expressie gebracht in de nieren, terwijl expressie in andere weefsels afwezig of zeer laag is. 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 SGLT-2 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 verminderd 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 met empagliflozine 25 mg. Verhoogde urinaire glucose-excretie resulteerde in een onmiddellijke verlaging van plasmaglucosewaarden bij patiënten met diabetes type 2.

Empagliflozine verbetert de plasmaglucosewaarden 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-β* (HOMA-β) 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 lichte diurese die kan bijdragen aan duurzame en matige verlaging van de bloeddruk. De glucosurie, natriurese en osmotische diurese die worden waargenomen met empagliflozine kunnen bijdragen tot de verbetering van cardiovasculaire resultaten.

Metformine

Metformine, een biguanide met bloedglucoseverlagende effecten, verlaagt zowel de basale als de postprandiale plasmaglucosespiegel. Het heeft geen stimulerend effect op de insulineafscheiding en veroorzaakt daardoor geen hypoglykemie.

Metformine kan via 3 mechanismen werken:
- vermindering van de glucoseproductie in de lever door remming van de gluconeogenese en glycogenolyse,
- in de spieren, met een verhoging van de insulinegevoeligheid, waardoor de perifere glucoseopname en het glucoseverbruik toenemen,
- en vertraging van de glucoseabsorptie in de darmen.

Metformine stimuleert de intracellulaire glycogeensynthese door inwerking op glycogeensynthase. Metformine verhoogt de transportcapaciteit van alle typen membraanglucosetransporters (GLUT's) die tot op heden bekend zijn.

Bij de mens heeft metformine gunstige effecten op het vetmetabolisme, onafhankelijk van zijn bloedglucoseverlagende werking. Dit is aangetoond bij therapeutische doses in gecontroleerde middellange en langetermijn klinische studies: metformine verlaagt de spiegels van totaal cholesterol, LDL-cholesterol en triglyceridenspiegel.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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 10 366 patiënten met diabetes type 2 die behandeld werden in 9 dubbelblinde, placebo- of actief-gecontroleerde klinische studies met een duur van minimaal 24 weken, van wie 2950 patiënten empagliflozine 10 mg en 3701 patiënten empagliflozine 25 mg kregen als aanvullende therapie op metformine. Van hen werden respectievelijk 266 of 264 patiënten behandeld met empagliflozine 10 mg of 25 mg als aanvullende therapie op metformine plus insuline.

Behandeling met empagliflozine in combinatie met metformine met of zonder andere antidiabetische geneesmiddelen (pioglitazon, een sulfonylureumderivaat, DPP-4-remmers en insuline) leidde tot klinisch relevante verbeteringen van HbA_{1c}, nuchtere plasmaglucose (FPG), lichaamsgewicht, en systolische en diastolische bloeddruk. Toediening van empagliflozine 25 mg resulteerde in een hoger aantal patiënten dat de HbA_{1c}-target van minder dan 7% bereikte en minder patiënten hadden glykemische noodmedicatie nodig vergeleken met empagliflozine 10 mg en placebo. Bij patiënten van 75 jaar en ouder werden numeriek lagere afnames van HbA_{1c} waargenomen met

empagliflozinebehandeling. Een hogere baseline-HbA_{1c} ging gepaard met een grotere afname in HbA_{1c}. Daarnaast verminderde empagliflozine als aanvulling op standaard ondersteunende behandeling de cardiovasculaire mortaliteit bij patiënten met diabetes type 2 en vastgestelde cardiovasculaire ziekte.

Empagliflozine als aanvulling op metformine, sulfonylureumderivaat, pioglitazon

Empagliflozine als aanvulling op metformine, metformine en een sulfonylureumderivaat, of pioglitazon en metformine resulteerde in een statistisch significante ($p < 0,0001$) afname van HbA_{1c} en lichaamsgewicht vergeleken met placebo (tabel 3). 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 HbA_{1c}, lichaamsgewicht en bloeddruk gehandhaafd tot aan week 76.

Tabel 3: Werkzaamheidsresultaten van 24 weken durende, placebogecontroleerde studies

Aanvulling op metformine therapie[a]			
	Placebo	**Empagliflozine**	
		10 mg	**25 mg**
N	207	217	213
HbA_{1c} (%)			
Baseline (gemiddelde)	7,90	7,94	7,86
Verandering vanaf baseline[1]	-0,13	-0,70	-0,77
Verschil met placebo[1] (97,5% BI)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
N	184	199	191
Patiënten (%) die een HbA_{1c} < 7% bereikten met een baseline-HbA_{1c} ≥7%[2]	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
Lichaamsgewicht (kg)			
Baseline (gemiddelde)	79,73	81,59	82,21
Verandering vanaf baseline[1]	-0,45	-2,08	-2,46
Verschil met placebo[1] (97,5% BI)		-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)
N	207	217	213
SBD (mmHg)[2]			
Baseline (gemiddelde)	128,6	129,6	130,0
Verandering vanaf baseline[1]	-0,4	-4,5	-5,2
Verschil met placebo[1] (95% BI)		-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)
Aanvulling op metformine- en een sulfonylureumderivaattherapie[a]			
	Placebo	**Empagliflozine**	
		10 mg	**25 mg**
N	225	225	216
HbA_{1c} (%)			
Baseline (gemiddelde)	8,15	8,07	8,10
Verandering vanaf baseline[1]	-0,17	-0,82	-0,77
Verschil met placebo[1] (97,5% BI)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)

N	216	209	202
Patiënten (%) die een HbA_{1c} < 7% bereikten met een baseline-HbA_{1c} ≥ 7%[2]	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
Lichaamsgewicht (kg)			
Baseline (gemiddelde)	76,23	77,08	77,50
Verandering vanaf baseline[1]	-0,39	-2,16	-2,39
Verschil met placebo[1] (97,5% BI)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)
N	225	225	216
SBD (mmHg)[2]			
Baseline (gemiddelde)	128,8	128,7	129,3
Verandering vanaf baseline[1]	-1,4	-4,1	-3,5
Verschil met placebo[1] (95% BI)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)
Aanvulling op pioglitazon + metforminetherapie[b]			
	Placebo	**Empagliflozine**	
		10 mg	**25 mg**
N	124	125	127
HbA_{1c} (%)			
Baseline (gemiddelde)	8,15	8,07	8,10
Verandering vanaf baseline[1]	-0,11	-0,55	-0,70
Verschil met placebo[1] (97,5% BI)		-0,45* (-0,69, -0,21)	-0,60* (-0,83, -0,36)
N	118	116	123
Patiënten (%) die een HbA_{1c} < 7% bereikten met een baseline-HbA_{1c} ≥ 7%[2]	8,5	22,4	28,5
N	124	125	127
Lichaamsgewicht (kg)			
Baseline (gemiddelde)	79,45	79,44	80,98
Verandering vanaf baseline[1]	0,40	-1,74	-1,59
Verschil met placebo[1] (97,5% BI)		-2,14* (-2,93, -1,35)	-2,00* (-2,78, -1,21)
N	124	125	127
SBD (mmHg)[2, 3]			
Baseline (gemiddelde)	125,5	126,3	126,3
Verandering vanaf baseline[1]	0,8	-3,5	-3,3
Verschil met placebo[1] (95% BI)		-4,2** (-6,94, -1,53)	-4,1** (-6,76, -1,37)

[a] Volledige analyseset (*full analysis set*, FAS) gebruikmakend van *last observation carried forward* (LOCF) voorafgaand aan de glykemische noodmedicatie

[b] Subgroepanalyse voor patiënten met additionele achtergrond van metformine (FAS, LOCF)

[1] Gemiddelde gecorrigeerd voor baselinewaarde
[2] Niet geëvalueerd op statistische significantie als onderdeel van de sequentiële bevestigende testprocedure
[3] LOCF, waarden na antihypertensieve redding geschrapt
* p-waarde < 0,0001
** p-waarde < 0,01

Empagliflozine 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 1000 mg; 12,5 mg en 500 mg en 12,5 mg en 1000 mg tweemaal daags gegeven) leverde statistisch significante verbeteringen in HbA_{1c} (tabel 4) en leidde tot grotere dalingen van FPG (in vergelijking met de individuele bestanddelen) en lichaamsgewicht (vergeleken met metformine).

Tabel 4: Werkzaamheidsresultaten na 24 weken waarbij empagliflozine in combinatie met metformine wordt vergeleken met de individuele bestanddelen[a]

	Empagliflozine 10 mg[b]			Empagliflozine 25 mg[b]			Metformine[c]	
	+ Met 1000 mg[c]	+ Met 2 000 mg[c]	Geen Met	+ Met 1000 mg[c]	+ Met 2 000 mg[c]	Geen Met	1000 mg	2 000 mg
N	161	167	169	165	169	163	167	162
HbA_{1c} (%)								
Baseline (gemiddeld)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Wijziging t.o.v. baseline[1]	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Vergelijking vs. empa (95% BI)[1]	-0,63* (-0,86, -0,40)	-0,72* (-0,96, -0,49)		-0,57* (-0,81, -0,34)	-0,72* (-0,95, -0,48)			
Vergelijking vs. Met (95% BI)[1]	-0,79* (-1,03, -0,56)	-0,33* (-0,56, -0,09)		-0,75* (-0,98 - 0,51)	-0,33* (-0,56, -0,10)			

Met = metformine; empa = empagliflozine

[1] gemiddelde gecorrigeerd voor baselinewaarde

[a] Analyses werden verricht op de volledige analyseset (FAS) m.b.v. geobserveerde gevallen (*observed cases*, (OC)) benadering

[b] Toegediend in twee gelijk verdeelde doses per dag wanneer samen met metformine gegeven

[c] Toegediend in twee gelijk verdeelde doses per dag

[*] $p \leq 0,0062$ voor HbA_{1c}

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 HbA_{1c} en lichaamsgewicht in vergelijking met placebo (tabel 5). Verder leidde dit tot klinisch relevante dalingen van FPG, systolische en diastolische bloeddruk in vergelijking met placebo.

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

Aanvullende therapie op metformine en linagliptine 5 mg			
	Placebo[5]	**Empagliflozine[6]**	
		10 mg	**25 mg**
N	106	109	110
HbA_{1c} (%)[3]			
Baseline (gemiddelde)	7,96	7,97	7,97
Wijziging t.o.v. baseline[1]	0,14	-0,65	-0,56
Verschil met placebo (95% BI)		-0,79* (-1,02, -0,55)	-0,70* (-0,93, -0,46)
N	100	100	107
Patiënten (%) die een HbA_{1c} < 7% bereikten met baseline $HbA_{1c} \geq 7\%$[2]	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
Lichaamsgewicht (kg)[3]			
Baseline (gemiddelde)	82,3	88,4	84,4
Wijziging t.o.v. baseline[1]	-0,3	-3,1	-2,5
Verschil met placebo (95% BI)		-2,8* (-3,5, -2,1)	-2,2* (-2,9, -1,5)
N	106	109	110
SBD (mmHg)[4]			
Baseline (gemiddelde)	130,1	130,4	131,0
Wijziging t.o.v. baseline[1]	-1,7	-3,0	-4,3
Verschil met placebo (95% BI)		-1,3 (-4,2, 1,7)	-2,6 (-5,5, 0,4)

[1] Gemiddelde gecorrigeerd voor baselinewaarde
[2] Niet op statistische significantie geëvalueerd; geen onderdeel van de opeenvolgende testprocedure voor secundaire eindpunten
[3] MMRM-model voor FAS (OC) omvatte baseline-HbA_{1c}, baseline-eGFR (MDRD), geografische regio, bezoek, behandeling en behandeling per bezoek interactie. Voor gewicht was baselinegewicht geïncludeerd.
[4] MMRM-model omvatte baseline-SBD en baseline-HbA_{1c} als lineaire covariaten, en baseline-eGFR, geografische regio, behandeling, bezoek, en behandeling per bezoek interactie als *fixed effects*.
[5] Patiënten die gerandomiseerd waren naar de placebogroep kregen placebo plus linagliptine 5 mg toegevoegd aan metformine.
[6] 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 HbA_{1c} groter of gelijk aan 8,5% was de afname van HbA_{1c} 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 werden vergeleken met glimepiride (tot maximaal 4 mg per dag) bij patiënten met onvoldoende bloedglucoseregulatie met alleen metformine, resulteerde dagelijkse behandeling met empagliflozine in een superieure afname van HbA1c (tabel 6) 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 6: Werkzaamheidsresultaten na 104 weken in een actief-gecontroleerde studie waarin empagliflozine werd vergeleken met glimepiride als aanvulling op metformine[a]

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

[a] Volledige analyseset (FAS) gebruikmakend van *last observation carried forward* (LOCF) voorafgaand aan glykemische noodmedicatie
[b] Tot maximaal 4 mg glimepiride
[1] Gemiddelde gecorrigeerd voor baselinewaarde
[2] Niet geëvalueerd op statistische significantie als onderdeel van de sequentiële bevestigende testprocedure
[3] 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 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 < 5,5 mmol/l (< 100 mg/dl) en postprandiale glucosewaarden van < 7,8 mmol/l (< 140 mg/dl) te bereiken.

In week 18 leverde empagliflozine een statistisch significante verbetering van HbA_{1c} vergeleken met placebo (tabel 7).
In week 52 resulteerde behandeling met empagliflozine in een statistisch significante afname van HbA1c en insulinebesparing vergeleken met placebo en een afname in lichaamsgewicht.

Tabel 7: Werkzaamheidsresultaten na 18 en 52 weken in een placebogecontroleerd onderzoek van empagliflozine als aanvulling op meerdere dagelijkse doses insuline met gelijktijdige metforminetherapie

	Placebo	**Empagliflozine**	
		10 mg	**25 mg**
N	135	128	137
HbA_{1c} (%) in week 18[a]			
Baseline (gemiddelde)	8,29	8,42	8,29
Verandering vanaf baseline[1]	-0,58	-0,99	-1,03
Verschil met placebo[1] (97,5% BI)		-0,41* (-0,61, -0,21)	-0,45* (-0,65, -0,25)
N	86	84	87
HbA_{1c} (%) in week 52[b]			
Baseline (gemiddelde)	8,26	8,43	8,38
Verandering vanaf baseline[1]	-0,86	-1,23	-1,31
Verschil met placebo[1] (97,5% BI)		-0,37** (-0,67, -0,08)	-0,45* (-0,74, -0,16)
N	84	84	87
Patiënten (%) die een HbA_{1c} < 7% bereikten met een baseline-HbA_{1c} ≥ 7% in week 52[b, 2]	27,4	41,7	48,3
N	86	83	86
Insuline dosis (IE/dag) in week 52[b, 3]			
Baseline (gemiddelde)	91,01	91,77	90,22
Verandering vanaf baseline[1]	12,84	0,22	-2,25
Verschil met placebo[1] (97,5% BI)		-12,61** (-21,43, -3,80)	-15,09** (-23,79, -6,40)
N	86	84	87
Lichaamsgewicht (kg) in week 52[b]			
Baseline (gemiddelde)	97,78	98,86	94,93
Verandering vanaf baseline[1]	0,42	-2,47	-1,94
Verschil met placebo[1] (97,5% BI)		-2,89* (-4,29, -1,49)	-2,37* (-3,75, -0,98)

[a] Subgroepanalyse voor patiënten met additionele achtergrond van metformine (FAS, LOCF)
[b] Subgroepanalyse voor patiënten met additionele achtergrond van metformine (PPS-voltooiers, LOCF)
[1] Gemiddelde gecorrigeerd voor baselinewaarde
[2] Niet geëvalueerd op statistische significantie als onderdeel van de sequentiële bevestigende testprocedure
[3] 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 ≤ 0,0005
** p-waarde <0,005

Empagliflozine als aanvulling op basale insuline
De werkzaamheid en veiligheid van empagliflozine als aanvulling op basale insuline met gelijktijdige metforminetherapie 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 HbA_{1c}. Een groter gedeelte van de patiënten behandeld met empagliflozine en met een baseline-$HbA_{1c} \geq 7,0\%$ bereikte een target-HbA1c van < 7% vergeleken met placebo (tabel 8).

In week 78 was de afname van HbA_{1c} en het insulinesparende effect van empagliflozine behouden. Bovendien resulteerde empagliflozine in een afname van FPG, lichaamsgewicht en bloeddruk.

Tabel 8: Werkzaamheidsresultaten na 18 en 78 weken in een placebogecontroleerd onderzoek van empagliflozine als aanvulling op basale insuline met metformine[a]

	Placebo	**Empagliflozine 10 mg**	**Empagliflozine 25 mg**
N	96	107	99
HbA_{1c} (%) in week 18			
Baseline (gemiddelde)	8,02	8,21	8,35
Verandering vanaf baseline[1]	-0,09	-0,62	-0,72
Verschil met placebo[1] (97,5% BI)		-0,54* (-0,77, -0,30)	-0,63* (-0,88, -0,39)
N	89	105	94
HbA_{1c} (%) in week 78			
Baseline (gemiddelde)	8,03	8,24	8,29
Verandering vanaf baseline[1]	-0,08	-0,42	-0,71
Verschil met placebo[1] (97,5% BI)		-0,34** (-0,64, -0,05)	-0,63* (-0,93, -0,33)
N	89	105	94
Basale insulinedosis (IE/dag) in week 78			
Baseline (gemiddelde)	49,61	47,25	49,37
Verandering vanaf baseline[1]	4,14	-2,07	-0,28
Verschil met placebo[1] (97,5% BI)		-6,21** (-11,81, -0,61)	-4,42 (-10,18, 1,34)

[a] Subgroepanalyse van volledige analyseset (FAS) voor patiënten met additionele achtergrond van metformine – Voltooiers met gebruikmaking van *last observation carried forward* (LOCF) voorafgaand aan glykemische noodmedicatie
[1] gemiddelde gecorrigeerd voor baselinewaarde
* p-waarde < 0,0001
** p-waarde ≤ 0,025

Empagliflozine en linagliptine als aanvullende therapie bij metformine

In een dubbelblinde studie bij patiënten met onvoldoende bloedglucoseregulatie leverde 24 weken behandeling met beide doses van empagliflozine plus linagliptine als aanvulling op metforminetherapie statistisch significante ($p < 0,0001$) afnames van HbA_{1c} (verandering vanaf baseline van -1,08% voor empagliflozine 10 mg plus linagliptine 5 mg, -1,19% voor empagliflozine 25 mg plus linagliptine 5 mg, -0,70% voor linagliptine 5 mg). In vergelijking met linagliptine 5 mg leverden beide doses van empagliflozine plus linagliptine 5 mg statistisch significante afnames van FPG en bloeddruk. Beide doses leverden vergelijkbare statistisch significante dalingen van lichaamsgewicht, uitgedrukt als kg en percentage van verandering. Een groter gedeelte van de patiënten met een baseline-$HbA_{1c} \geq 7,0\%$ en behandeld met empagliflozine plus linagliptine bereikte een target-HbA_{1c} van < 7% in vergelijking met linagliptine 5 mg. Klinisch betekenisvolle afnames van HbA_{1c} werden gedurende 52 weken gehandhaafd.

Empagliflozine tweemaal per dag versus eenmaal per dag als aanvulling op metforminetherapie

De werkzaamheid en veiligheid van empagliflozine tweemaal per dag versus eenmaal per dag (dagdosis van 10 mg en 20 mg) als aanvullende therapie bij patiënten met een voldoende bloedglucoseregulatie op metforminemonotherapie werden beoordeeld in een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van 16 weken. Alle behandelingen met empagliflozine resulteerden na 16 weken behandeling in significante afnames van HbA_{1c} ten opzichte van baseline (totaal gemiddelde 7,8%) vergeleken met placebo. Doseringsregimes met empagliflozine tweemaal per dag op een achtergrond van metformine leidde tot vergelijkbare afnames van HbA_{1c} versus doseringsregimes van eenmaal per dag met een behandelingsverschil in HbA_{1c}-afnames ten opzichte van baseline met week 16 van -0,02% (95%-BI -0,16; 0,13) voor empagliflozine 5 mg tweemaal per dag versus 10 mg eenmaal per dag, en -0,11% (95%-BI -0,26; 0,03) voor empagliflozine 12,5 mg tweemaal per dag versus 25 mg eenmaal per dag.

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 HbA_{1c} 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^2; 17,8% van 45-60 ml/min/1,73 m^2 en 7,7% van 30-45 ml/min/1,73 m^2.

In week 12 werd een aangepaste gemiddelde (SE) verbetering van HbA_{1c}, 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 HbA_{1c} 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.

Empagiflozine was superieur t.o.v. placebo in het voorkomen van het primaire gecombineerde eindpunt cardiovasculaire dood, niet-fataal myocardinfact of niet-fatale beroerte. Dit effect werd vooral bepaald door een significante afname in cardiovasculaire dood met een niet-significante verandering in niet-fataal myocardinfact of niet-fatale beroerte. De afname in cardiovasculaire dood was vergelijkbaar tussen empagliflozine 10 mg en 25 mg (zie figuur 1) en werd bevestigd door een verbeterde totale overleving (tabel 9). 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 m2 in de EMPA-REG OUTCOME-studie.

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

Tabel 9: Behandeleffect voor het primaire samengestelde eindpunt, zijn onderdelen en mortaliteit[a]

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

CV = cardiovasculair, MI = myocardinfarct

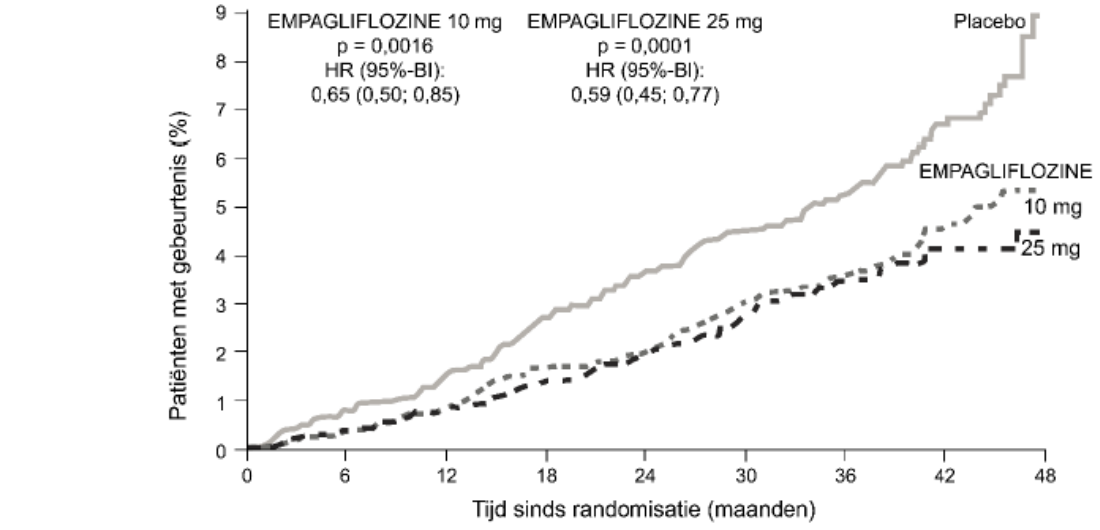
[a] Behandelde deel (Treated Set, TS), d.w.z. patiënten die ten minste één dosis van het onderzochte geneesmiddel hebben ingenomen

[b] Gepoolde doses empagliflozine 10 mg en 25 mg

* Aangezien gegevens van de studie in een interim analyse werden geïncludeerd, is een tweezijdig 95,02% betrouwbaarheidsinterval toegepast dat 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



Aantal met risico									
EMPAGLIFLOZINE 10 mg	2.345	2.327	2.305	2.274	2.055	1.542	1.303	847	201
EMPAGLIFLOZINE 25 mg	2.342	2.324	2.303	2.282	2.073	1.537	1.314	875	213
Placebo	2.333	2.303	2.280	2.243	2.012	1.503	1.281	825	177

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%).

Glucose 2 uur na de maaltijd

Behandeling met empagliflozine als aanvulling op metformine of metformine plus een sulfonylureumderivaat resulteerde in een klinisch betekenisvolle verbetering van glucose 2 uur postprandiaal (maaltijdtolerantietest) 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 plus een sulfonylureumderivaat, placebo: -2,3 mg/dl, empagliflozine 10 mg: -35,7 mg/dl, empagliflozine 25 mg: -36,6 mg/dl).

Patiënten met een baseline HbA_{1c} ≥9%

In een vooraf gespecificeerde analyse van patiënten met een baseline HbA_{1c} ≥9,0% resulteerde behandeling met empagliflozine 10 mg of 25 mg als aanvulling op metformine in statistisch significante afnames van HbA_{1c} in week 24 (gecorrigeerde gemiddelde verandering ten opzichte van baseline van -1,49% voor empagliflozine 25 mg, -1,40% voor empagliflozine 10 mg en -0,44% voor placebo).

Lichaamsgewicht

In een vooraf gespecificeerde, gecombineerde analyse van 4 placebogecontroleerde studies resulteerde behandeling met empagliflozine (68% van alle patiënten kreeg een achtergrondbehandeling met metformine) in een afname van het lichaamsgewicht vergeleken met placebo (-2,04 kg voor empagliflozine 10 mg, -2,26 kg voor empagliflozine 25 mg en -0,24 kg voor placebo) in week 24 die werd gehandhaafd tot aan week 52 (-1,96 kg voor empagliflozine 10 mg, -2,25 kg voor empagliflozine 25 mg en -0,16 kg voor placebo).

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 HbA_{1c} en gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk over 24 uur zoals bepaald door ambulante bloeddrukmeting (tabel 10). Behandeling met empagliflozine leverde afnames op in bevestigde SBD en DBD.

Tabel 10: Werkzaamheidsresultaten na 12 weken in een placebogecontroleerde studie van empagliflozine bij patiënten met diabetes type 2 met ongecontroleerde bloeddruk[a]

	Placebo	**Empagliflozine**	
		10 mg	**25 mg**
N	271	276	276
HbA_{1c} (%) in week 12[1]			
Baseline (gemiddelde)	7,90	7,87	7,92
Verandering vanaf baseline[2]	0,03	-0,59	-0,62
Verschil met placebo[1] (95% BI)[2]		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
24-uurs SBD in week 12[3]			
Baseline (gemiddelde)	131,72	131,34	131,18
Verandering vanaf baseline[4]	0,48	-2,95	-3,68
Verschil met placebo[4] (95% BI)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
24-uurs DBD in week 12[3]			
Baseline (gemiddelde)	75,16	75,13	74,64
Verandering vanaf baseline[5]	0,32	-1,04	-1,40
Verschil met placebo[5] (95% BI)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0.93)

[a] Volledige analyseset (FAS)
[1] LOCF, waarden na het innemen van antidiabetische noodmedicatie geschrapt
[2] Gemiddelde gecorrigeerd voor baseline HbA_{1c}, baseline eGFR, geografische regio en aantal antihypertensieve geneesmiddelen
[3] LOCF, waarden na het innemen van antidiabetische noodmedicatie of het veranderen van antihypertensieve noodmedicatie geschrapt
[4] Gemiddelde gecorrigeerd voor baseline SBD, baseline HbA_{1c}, baseline eGFR, geografische regio en aantal antihypertensieve geneesmiddelen
[5] Gemiddelde gecorrigeerd voor baseline DBD, baseline HbA_{1c}, 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 (68% van alle patiënten kreeg een achtergrondbehandeling met metformine) 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.

Metformine

Het prospectieve gerandomiseerde onderzoek (UKPDS) heeft het langdurige voordeel van intensieve bloedglucoseregulatie bij diabetes type 2 vastgesteld. De analyse van de resultaten voor patiënten met overgewicht behandeld met metformine na onvoldoende effect van alleen dieet liethet volgende zien:

- een significante afname van het absolute risico van alle diabetesgerelateerde complicaties in de metforminegroep (29,8 voorvallen/1000 patiëntjaren) versus alleen dieet (43,3 voorvallen/1000 patiëntjaren), p = 0,0023 en versus de gecombineerde sulfonylureumderivaat- en insulinemonotherapiegroepen (40,1 voorvallen/1000 patiëntjaren), p = 0,0034,
- een significante afname van het absolute risico van elke diabetesgerelateerde mortaliteit: metformine

7,5 voorvallen/1000 patiëntjaren, alleen dieet 12,7 voorvallen/1000 patiëntjaren, p = 0,017,
- een significante afname van het absolute risico van totale mortaliteit: metformine 13,5 voorvallen/1000 patiëntjaren versus alleen dieet 20,6 voorvallen/1000 patiëntjaren, (p = 0,011), en versus de gecombineerde sulfonylureumderivaat- en insulinemonotherapiegroepen 18,9 voorvallen/1000 patientjaren (p = 0,021),
- een significante afname van het absolute risico van myocardinfarct: metformine 11 voorvallen/1000 patiëntjaren, alleen dieet 18 voorvallen/1000 patiëntjaren, (p = 0,01).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met het referentie geneesmiddel dat empagliflozine en metformine bevat in alle subgroepen van pediatrische patiënten vanaf de geboorte tot jonger dan 10 jaar met diabetes type 2 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik.
De klinische werkzaamheid en veiligheid van empagliflozine (10 mg met een mogelijke dosisverhoging tot 25 mg) en linagliptine (5 mg) eenmaal daags zijn onderzocht bij kinderen en adolescenten van 10 tot en met 17 jaar met diabetes mellitus type 2 in een placebogecontroleerd onderzoek (DINAMO) gedurende 26 weken, met een veiligheidsextensieperiode tot maximaal 52 weken. Achtergrondtherapieën als aanvulling op dieet en lichaamsbeweging omvatten metformine (51%), een combinatie van metformine en insuline (40,1%), insuline (3,2%) of geen (5,7%). De aangepaste gemiddelde veranderingen in HbA_{1c} op week 26 tussen empagliflozine (N = 52) en placebo (N = 53) van -0,84% was klinisch betekenisvol en statistisch significant (95% BI -1,.50, -0,19; p = 0,0116). Bovendien resulteerde behandeling met empagliflozine vergeleken met placebo in een klinisch betekenisvolle aangepaste gemiddelde verandering in FPG van -35,2 mg/dl (95% BI -58,6, -11,7) [-1,95 mmol/l (-3,25, -0,65)]. Deze zijn – 0,76% (95% BI -1,45%, -0,08%) voor HbA_{1c} en -38,28 mg/dl (95% BI: −60,47 tot −16,10) voor FPG in de metformine subgroep (N=48 empagliflozine, N=47 placebo).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Empagliflozine en metformine

De resultaten van bio-equivalentieonderzoek bij gezonde proefpersonen lieten zien dat empagliflozine/metforminehydrochloride 5 mg/850 mg, 5 mg/1000 mg, 12,5 mg/850 mg en 12,5 mg/1000 mg combinatietabletten bio-equivalent zijn aan gelijktijdige toediening van overeenkomende doses van empagliflozine en metformine als afzonderlijke tabletten.

Toediening van empagliflozine/metformine 12,5 mg/1000 mg in gevoede toestand resulteerde in een afname met 9% van de AUC en een afname met 28% van de C_{max} voor empagliflozine in vergelijking met de nuchtere toestand. Voor metformine nam de AUC met 12% af en de C_{max} nam met 26% af in vergelijking met de nuchtere toestand. Het waargenomen effect van voedsel op empagliflozine en metformine wordt niet als klinisch relevant beschouwd. Aangezien echter van metformine wordt aanbevolen om het tijdens de maaltijd in te nemen, wordt ook voor dit geneesmiddel voorgesteld om het met voedsel in te nemen.

De volgende toelichtingen geven de farmacokinetische eigenschappen van de individuele werkzame stoffen van dit geneesmiddel weer.

Empagliflozine

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.

Bij gezonde proefpersonen werd de farmacokinetiek vergeleken van 5 mg empagliflozine tweemaal per dag en 10 mg empagliflozine eenmaal per dag. De totale blootstelling (AUCss) van empagliflozine gedurende een periode van 24 uur met empagliflozine 5 mg tweemaal per dag was vergelijkbaar met empagliflozine 10 mg eenmaal per dag. Zoals verwacht resulteerde empagliflozine 5 mg tweemaal per dag vergeleken met 10 mg empagliflozine eenmaal per dag in een lagere C_{max} en een hogere plasma-empagliflozinedalconcentratie (C_{min}).

Toediening van empagliflozine 25 mg na inname van een maaltijd met een hoog vet- en caloriegehalte resulteerde in een licht verlaagde blootstelling; de AUC nam af met ongeveer 16% en de 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. Vergelijkbare resultaten werden verkregen wanneer empagliflozine/metformine combinatietabletten werden toegediend met een maaltijd met een hoog vet- en caloriegehalte.

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

Er werden geen belangrijke metabolieten van empagliflozine aangetroffen in menselijk plasma, zoals gedefinieerd door ten minste 10% van totaal geneesmiddelgerelateerd materiaal, en de meest voorkomende metabolieten waren drie glucuronideconjugaten (2-, 3- en 6-O-glucuronide). *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 farmacokinetische populatieanalyse 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 plateaufase tot 22% accumulatie waargenomen. Na toediening van een orale dosis [14C]-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 (creatinineklaring < 30 - < 90 ml/min) 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. Piekplasmaspiegels van empagliflozine waren vergelijkbaar bij patiënten met matige nierinsufficiëntie en nierfalen/terminale nierziekte in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie. Piekplasmaspiegels van empagliflozine waren ruwweg 20% hoger bij patiënten met milde en ernstige nierinsufficiëntie in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie. De farmacokinetische populatieanalyse toonde aan dat de schijnbare klaring van oraal ingenomen empagliflozine daalde met een daling van de creatinineklaring 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
Gebaseerd op de farmacokinetische populatieanalyse 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^2 in vergelijking met patiënten met een BMI van 25 kg/m^2.

Geslacht
Afgaand op de farmacokinetische populatieanalyse had geslacht geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van empagliflozine.

Etniciteit
In de farmacokinetische populatieanalyse werd de AUC geschat ongeveer 13,5% hoger te zijn bij Aziaten met een body mass index van 25 kg/m^2 in vergelijking met niet-Aziaten met een body mass index van 25 kg/m^2.

Ouderen
Gebaseerd op de farmacokinetische populatieanalyse had leeftijd geen klinisch betekenisvol effect op de farmacokinetiek van empagliflozine.

Pediatrische patiënten
In een pediatrische 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.

In een pediatrische fase III-studie werden de farmacokinetiek en farmacodynamiek (verandering in HbA1c ten opzichte van baseline) van empagliflozine 10 mg met een mogelijke dosisverhoging tot 25 mg onderzocht bij kinderen en adolescenten van 10 tot en met 17 jaar met diabetes mellitus type 2. Het waargenomen verband tussen blootstelling en respons was over het algemeen vergelijkbaar bij volwassenen en kinderen en adolescenten. Orale toediening van empagliflozine leidde tot een blootstelling binnen het bereik dat bij volwassen patiënten werd waargenomen.
De waargenomen geometrisch gemiddelde dalconcentraties en geometrisch gemiddelde concentraties 1,5 uur na toediening bij steady state bedroegen 26,6 nmol/l en 308 nmol/l met empagliflozine 10 mg eenmaal daags en 67,0 nmol/l en 525 nmol/l met empagliflozine 25 mg eenmaal daags.

Metformine

Absorptie

Na een orale dosis van metformine wordt de t_{max} in 2,5 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van een metforminehydrochloridetablet van 500 mg of 850 mg bedraagt ongeveer 50-60% bij gezonde proefpersonen. Na een orale dosis was de niet-geabsorbeerde fractie teruggevonden in de feces 20-30%. Na orale toediening is metformineabsorptie verzadigbaar en onvolledig. Het wordt aangenomen dat de farmacokinetiek van metformineabsorptie niet-lineair is. Bij de aanbevolen

metforminedoses en doseringsschema's wordt de plateaufase van de plasmaconcentratie binnen 24 tot 48 uur bereikt en deze bedraagt gewoonlijk minder dan 1 microgram/ml. In gecontroleerd klinisch onderzoek werd de maximale metformineplasmaspiegel (C_{max}) niet hoger dan 5 microgram/ml, zelfs niet bij maximale doses.

Voedsel verlaagt de absorptie van metformine en vertraagt deze enigszins. Na toediening van een dosis van 850 mg metforminehydrochloride werden een 40% lagere plasmapiekconcentratie, een afname met 25% van de AUC en een verlenging met 35 minuten van de tijd tot piekplasmaconcentratie waargenomen. De klinische relevantie van deze afnames is onbekend.

Distributie

Plasma-eiwitbinding is verwaarloosbaar. Metformine wordt opgenomen in erytrocyten. De bloedpiek is lager dan de plasmapiek en verschijnt ongeveer op hetzelfde moment. De rode bloedcellen vertegenwoordigen zeer waarschijnlijk een secundair distributiecompartiment. Het gemiddelde distributievolume (Vd) varieerde van 63 tot 276 l.

Biotransformatie

Metformine wordt ongewijzigd in de urine uitgescheiden. Bij de mens zijn geen metabolieten geïdentificeerd.

Eliminatie

Renale klaring van metformine is > 400 ml/min, wat erop wijst dat metformine door glomerulaire filtratie en afscheiding via de tubuli wordt geëlimineerd. Na een orale dosis is de schijnbare terminale eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 6,5 uur.

Bij nierinsufficiëntie is de renale klaring evenredig aan die van creatinine verminderd en zodoende wordt de eliminatiehalfwaardetijd verlengd, wat leidt tot een toegenomen metforminegehalte in het plasma.

Speciale patiëntengroepen

Pediatrische patiënten
Onderzoek met enkelvoudige dosis: na enkelvoudige dosis metforminehydrochloride 500 mg lieten pediatrische patiënten een farmacokinetisch profiel zien dat vergelijkbaar was met dat waargenomen bij gezonde volwassenen.

Onderzoek met meervoudige doses: na herhaalde doses van 500 mg tweemaal per dag gedurende 7 dagen bij pediatrische patiënten waren de piekplasmaconcentratie (C_{max}) en de systemische blootstelling (AUC_{0-t}) respectievelijk ongeveer 33% en 40% lager vergeleken met diabetische volwassenen die gedurende 14 dagen tweemaal per dag herhaalde doses van 500 mg kregen. Omdat de dosis individueel wordt getitreerd op basis van de bloedglucoseregulatie, is dit van beperkte klinische relevantie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Empagliflozine en metformine

Met de combinatie van empagliflozine en metformine werden bij ratten tot maximaal 13 weken algemene toxiciteitsstudies uitgevoerd en deze duidden niet op additionele doelorganen in vergelijking met alleen empagliflozine of metformine. Sommige responsen namen toe door de combinatiebehandeling, zoals effecten op renale fysiologie, elektrolytenbalans en zuur/base-status. Alleen hypochloremie werd echter als ongunstig gezien bij blootstellingen van respectievelijk ongeveer 9 en 3 maal de klinische AUC-blootstelling van de maximale aanbevolen dosis empagliflozine en metformine.

Een onderzoek naar de embryofoetale ontwikkeling bij drachtige ratten duidde niet op een teratogeen

effect dat kon worden toegeschreven aan de gelijktijdige toediening van empagliflozine en metformine bij blootstellingen van ongeveer 14 maal de klinische AUC-blootstelling van empagliflozine geassocieerd met de hoogste dosis, en 4-maal de klinische AUC-blootstelling van metformine geassocieerd met de dosis van 2000 mg.

Empagliflozine

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 dan 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 van 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 dosis, maar niet bij 300 mg/kg/dag, wat overeenkomt met ongeveer 26 maal de maximale klinische blootstelling aan empagliflozine. Er werden bij ratten interstitiële-celtumoren 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 1000 mg/kg/dag, wat overeenkomt met ongeveer 62 maal de maximale klinische blootstelling aan empagliflozine. Empagliflozine induceerde niertumoren bij mannelijke muizen bij 1000 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 van 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.

Metformine

Preklinische gegevens voor metformine duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit of carcinogeen potentieel of reproductietoxiciteit. Bij toediening van dosisniveaus van 500 mg/kg/dag aan Wistar Hannover-ratten, overeenkomend met 7 maal de maximale aanbevolen dosis bij de mens (MRHD) voor metformine, werd teratogeniciteit van metformine waargenomen, voornamelijk evident als stijging van het aantal skeletmisvormingen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern
Maïszetmeel
Microkristallijne cellulose
Natrium croscarmellose
Hydroxypropylcellulose
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Filmomhulling
Appref 5 mg/850 mg filmomhulde tabletten
Poly(vinyl alcohol) gedeeltelijk gehydrolyseerd (E1203)
Talk (E553b)
Titaandioxide (E171)
Glycerol monocaprylocapraat
Natriumlaurylsulfaat

Appref 5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten
Poly(vinyl alcohol) gedeeltelijk gehydrolyseerd (E1203)
Talk (E553b)
Titaandioxide (E171)
Glycerol monocaprylocapraat
Natriumlaurylsulfaat
Ijzeroxide rood (E172)

Appref 12,5 mg/850 mg filmomhulde tabletten
Poly(vinyl alcohol) gedeeltelijk gehydrolyseerd (E1203)
Talk (E553b)
Titaandioxide (E171)
Ijzeroxide geel (E172)
Glycerol monocaprylocapraat
Natriumlaurylsulfaat
Ijzeroxide rood (E172)

Appref 12,5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten
Poly(vinyl alcohol) gedeeltelijk gehydrolyseerd (E1203)
Talk (E553b)
Titaandioxide (E171)
Glycerol monocaprylocapraat
Natriumlaurylsulfaat
Ijzeroxide geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Het product is verpakt in ondoorzichtige blisterverpakkingen van PVC/PVDC /Aluminumfolie.

Appref 5 mg/850 mg filmomhulde tabletten
Verpakkingsgrootten:
56 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
180 filmomhulde tabletten

Appref 5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten
Verpakkingsgrootten:
10 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten

Appref 12,5 mg/850 mg filmomhulde tabletten
Verpakkingsgrootten:
56 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten

Appref 12,5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten
Verpakkingsgrootten:
10 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
180 filmomhulde tabletten

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Meren Pharma B.V.
Galileiweg 8,
2333BD Leiden,
Nederland

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

Appref 5 mg/850 mg filmomhulde tabletten	RVG 133828
Appref 5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten	RVG 133829
Appref 12,5 mg/850 mg filmomhulde tabletten	RVG 133830
Appref 12,5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten	RVG 133831

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 september 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 23 juni 2026