SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Empagliflozine Aurobindo 10 mg filmomhulde tabletten
Empagliflozine Aurobindo 25 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Empagliflozine Aurobindo 10 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 10 mg empagliflozine.

Hulpstoffen met bekend effect
Elke tablet bevat 53,6 mg lactosemonohydraat.

Empagliflozine Aurobindo 25 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 25 mg empagliflozine.

Hulpstoffen met bekend effect
Elke tablet bevat 134 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Empagliflozine Aurobindo 10 mg filmomhulde tabletten

Lichtgele, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten van ongeveer 5,2 mm, met aan de ene zijde “EI” en aan de andere zijde “I0” ingegraveerd.

Empagliflozine Aurobindo 25 mg filmomhulde tabletten

Lichtgele, ovale, ongeveer 11,1 mm × 5,1 mm grote, filmomhulde tabletten met aan de ene zijde “EI” en aan de andere zijde “25” ingegraveerd.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Diabetes mellitus type 2

Empagliflozine is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen in de leeftijd van 10 jaar en ouder voor de behandeling van onvoldoende gereguleerde diabetes mellitus type 2 als aanvulling op dieet en lichaamsbeweging

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

Voor studieresultaten met betrekking tot combinatie van behandelingen, werkzaamheid op bloedglucoseregulatie en renale gebeurtenissen, en de onderzochte populaties, zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

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

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

Speciale patiëntgroepen
Nierinsufficiëntie
Vanwege beperkte ervaring wordt het niet aanbevolen om een behandeling met empagliflozine te starten bij patiënten met een eGFR van < 20 ml/min/1,73 m^2.

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

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

Pediatrische patiënten
De aanbevolen aanvangsdosering is 10 mg empagliflozine eenmaal daags. Bij patiënten die empagliflozine 10 mg eenmaal daags verdragen en aanvullende bloedglucoseregulatie nodig hebben, kan de dosis worden verhoogd naar 25 mg eenmaal daags (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Empagliflozine mag niet worden gebruikt bij patiënten met diabetes mellitus type 1 (zie "Ketoacidose" in rubriek 4.4).

Ketoacidose

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

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 ketoacidose. Patiënten dienen onmiddellijk op ketoacidose te worden onderzocht als deze symptomen zich voordoen, ongeacht de bloedsuikerspiegel.

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

De behandeling dient te worden onderbroken bij patiënten die worden opgenomen in het ziekenhuis voor grote chirurgische ingrepen of voor ernstige acute medische aandoeningen. Monitoring van ketonen wordt aanbevolen bij deze patiënten. Het meten van ketonenwaarden in het bloed heeft de voorkeur boven meten in de urine. Behandeling met 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 ketoacidose en langdurige glucosurie zijn waargenomen met empagliflozine. 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 ketoacidose.

Patiënten die een hoger risico op ketoacidose kunnen lopen, zijn o.a. patiënten met een lage bètacelfunctiereserve (bijvoorbeeld 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 ketoacidose hebben ervaren tijdens een eerdere behandeling met SGLT2-remmers, tenzij een andere duidelijke precipiterende factor is geïdentificeerd en verholpen.

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

Nierinsufficiëntie

Vanwege beperkte ervaring wordt het niet aanbevolen om een behandeling met empagliflozine te starten bij patiënten met een eGFR van < 20 ml/min/1,73 m^2.

Bij patiënten met een eGFR van < 60 ml/min/1,73 m^2 is de dagelijkse dosis empagliflozine 10 mg (zie rubriek 4.2).

De glucoseverlagende werkzaamheid van empagliflozine is afhankelijk van de nierfunctie en is verminderd bij patiënten met een eGFR van < 45 ml/min/1,73 m^2 en waarschijnlijk afwezig bij patiënten met een eGFR van < 30 ml/min/1,73 m^2 (zie rubrieken 4.2, 5.1 en 5.2).

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

Risico op volumedepletie
Gebaseerd op de werkingswijze van SGLT2-remmers kan osmotische diurese bij glucosurie leiden tot een geringe afname van de bloeddruk (zie rubriek 5.1). Daarom is voorzichtigheid geboden bij patiënten voor wie een empagliflozinegeïnduceerde daling van de bloeddruk een risico kan vormen, zoals patiënten met bekende cardiovasculaire aandoeningen, patiënten met een voorgeschiedenis van hypotensie behandeld met antihypertensiva of patiënten van 75 jaar en ouder.

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

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

Gecompliceerde urineweginfectie

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

Necrotiserende fasciitis van de perineum (Fournier-gangreen)

Er zijn gevallen van necrotiserende fasciitis van de 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 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.

Verhoogd hematocriet

Er werd een stijging van het 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

Patiënten met albuminurie kunnen meer baat hebben bij een behandeling met empagliflozine.

Infiltratieve ziekte of takotsubocardiomyopathie

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

Laboratoriumbepalingen urine

Door zijn werkingsmechanisme zullen patiënten die Empagliflozine 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, worden andere methoden aanbevolen.

Hulpstoffen:

Lactose

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

Natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Diuretica

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

Insuline en insulinesecretagogenen

Insuline en insulinesecretagogenen, zoals 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. Gelijktijdige 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 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 aanpassing van de dosis. 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.

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 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 (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Empagliflozine te vermijden tijdens de zwangerschap

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Diabetes mellitus type 2
In totaal werden 15.582 patiënten met diabetes type 2 geïncludeerd in klinische studies om de veiligheid van empagliflozine te evalueren, van wie 10.004 patiënten empagliflozine ontvingen, hetzij als monotherapie of in combinatie met metformine, een sulfonylureumderivaat, pioglitazon, DPP-4-remmers of insuline.

In 6 placebogecontroleerde studies van 18 tot 24 weken werden 3.534 patiënten geïncludeerd van wie er 1.183 werden behandeld met placebo en 2.351 met empagliflozine. De totale incidentie van bijwerkingen bij patiënten behandeld met empagliflozine was vergelijkbaar met die bij placebopatiënten. De meest frequent gemelde bijwerking was hypoglykemie wanneer er gelijktijdig een sulfonylureumderivaat of insuline was gebruikt (zie beschrijving van geselecteerde bijwerkingen).

Hartfalen
De EMPEROR-studies omvatten patiënten met hartfalen met ofwel verminderde ejectiefractie (N = 3.726) dan wel behouden ejectiefractie (N = 5.985), die werden behandeld met empagliflozine 10 mg of placebo. Ongeveer de helft van de patiënten had diabetes mellitus type 2. De meest frequente bijwerking van de EMPEROR-Reduced- en EMPEROR-Preserved-studie samen was volumedepletie (empagliflozine 10 mg: 11,4%; placebo: 9,7%).

Chronische nierschade
De EMPA-KIDNEY-studie omvatte patiënten met chronische nierschade (N = 6.609) die werden behandeld met 10 mg empagliflozine of placebo. Ongeveer 44% van de patiënten had diabetes mellitus type 2. De meest frequente bijwerkingen in de EMPA-KIDNEY-studie waren jicht (empagliflozine 7,0% *versus* placebo 8,0%) en acuut nierletsel (empagliflozine 2,8% *versus* placebo 3,5%), die vaker werden gemeld bij met placebo behandelde patiënten.

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

Bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen, geclassificeerd per systeem/orgaanklasse en volgens voorkeurstermen van MedDRA, die gemeld zijn bij patiënten die empagliflozine kregen in placebogecontroleerde studies, worden in onderstaande tabel weergegeven (tabel 1).

De bijwerkingen worden gerangschikt per absolute frequentie. Frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000) of zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: 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[a] Urineweg-infectie (waaronder pyelonefritis en urosepsis)[a]		Necroti-serende fasciitis van het perineum (Fournier-gangreen)*	
Voedings- en stofwisselings-stoornissen	Hypoglykemie (wanneer gebruikt met sulfonylureum-derivaat of insuline)[a]	Dorst	Ketoacidose*		
Maagdarm-stelsel-aandoeningen		Constipatie			
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Pruritis (gegeneraliseerd) Huiduitslag	Urticaria Angio-oedeem		

Bloedvat-aandoeningen	Volumedepletie[a]				
Nier- en urineweg-aandoeningen		Vaker plassen[a]	Dysurie		Tubulo-interstitiële nefritis
Onderzoeken		Serum lipiden verhoogd[a]	Bloed creatinine verhoogd/ glomerulaire filtratie-snelheid verlaagd[a] Hematocriet verhoogd[a]		

[a] Zie subrubrieken hieronder voor aanvullende informatie
[*] Zie rubriek 4.4

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hypoglykemie
De frequentie van hypoglykemie was afhankelijk van de achtergrondtherapie in de respectieve studies en was vergelijkbaar voor empagliflozine en placebo als monotherapie, als aanvullende therapie op metformine, als aanvullende therapie op pioglitazon met of zonder metformine, als aanvullende therapie op linagliptine en metformine, en als aanvulling op standaard ondersteunende behandeling en voor de combinatie van empagliflozine met metformine bij geneesmiddelnaïeve patiënten in vergelijking met degenen die behandeld werden met empagliflozine en metformine als individuele bestanddelen. Een verhoogde frequentie werd waargenomen wanneer gegeven als een aanvullende therapie op metformine en een sulfonylureumderivaat (empagliflozine 10 mg: 16,1%, empagliflozine 25 mg: 11,5%, placebo: 8,4%), aanvullende therapie op basale insuline met of zonder metformine en met of zonder een sulfonylureumderivaat (empagliflozine 10 mg: 19,5%, empagliflozine 25 mg: 28,4%, placebo: 20,6% tijdens de eerste 18 weken behandeling wanneer insuline niet kon worden aangepast; empagliflozine 10 mg en 25 mg: 36,1%, placebo 35,3% gedurende de studie van 78 weken) en als aanvulling op MDI-insuline met of zonder metformine (empagliflozine 10 mg: 39,8%, empagliflozine 25 mg: 41,3%, placebo: 37,2% tijdens de eerste 18 weken behandeling toen insuline niet kon worden aangepast; emagliflozine 10 mg: 51,1%, empagliflozine 25 mg: 57,7%, placebo: 58% gedurende de studie van 52 weken).

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

Ernstige hypoglykemie (gebeurtenissen die hulp vereisen)
Er werd geen toename in ernstige hypoglykemie waargenomen bij empagliflozine vergeleken met placebo als monotherapie, als aanvullende therapie op metformine, als aanvullende therapie op metformine en een sulfonylureumderivaat, als aanvullende therapie op pioglitazon met of zonder metformine, als aanvullende therapie op linagliptine en metformine, als aanvulling op standaard ondersteunende behandeling 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. Een verhoogde frequentie werd waargenomen wanneer gegeven als een aanvullende therapie op basale insuline met of zonder metformine en met of zonder een sulfonylureumderivaat (empagliflozine 10 mg: 0%, empagliflozine 25 mg: 1,3%, placebo: 0%

tijdens de eerste 18 weken behandeling wanneer insuline niet kon worden aangepast; empagliflozine 10 mg: 0%, empagliflozine 25 mg: 1,3%, placebo 0% gedurende de studie van 78 weken) en aanvullend op MDI-insuline met of zonder metformine (empagliflozine 10 mg: 0,5%, empagliflozine 25 mg: 0,5%, placebo: 0,5% tijdens de eerste 18 weken behandeling toen insuline niet kon worden aangepast; empagliflozine 10 mg: 1,6%, empagliflozine 25 mg: 0,5%, placebo: 1,6% gedurende de studie van 52 weken).

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

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

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

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

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

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

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

Volumedepletie
De totale frequentie van volumedepletie (met inbegrip van de vooraf gedefinieerde termen verlaagde bloeddruk (ambulant), verlaagde systolische bloeddruk, dehydratie, hypotensie, hypovolemie, orthostatische hypotensie en syncope) was vergelijkbaar bij patiënten behandeld met empagliflozine

(empagliflozine 10 mg: 0,6%; empagliflozine 25 mg: 0,4%) en placebo (0,3%). De frequentie van voorvallen van volumedepletie was toegenomen bij patiënten van 75 jaar en ouder behandeld met empagliflozine 10 mg (2,3%) of empagliflozine 25 mg (4,3%) vergeleken met placebo (2,1%).

Bloedcreatinine verhoogd/glomerulaire filtratiesnelheid verlaagd
De totale frequentie van patiënten met verhoogd bloedcreatinine en verlaagde glomerulaire filtratiesnelheid was vergelijkbaar voor empagliflozine en placebo (bloedcreatinine verhoogd: empagliflozine 10 mg 0,6%, empagliflozine 25 mg 0,1%, placebo 0,5%; glomerulaire filtratiesnelheid verlaagd: empagliflozine 10 mg 0,1%, empagliflozine 25 mg 0%, placebo 0,3%).
Aanvankelijke stijgingen van creatinine en aanvankelijke dalingen van geschatte glomerulaire filtratiesnelheden bij patiënten behandeld met empagliflozine waren over het algemeen voorbijgaand bij voortgezette behandeling of reversibel na staken van de behandeling met het geneesmiddel.
In overeenkomst met andere studies was er in de EMPA-REG OUTCOME-studie bij patiënten behandeld met empagliflozine sprake van een aanvankelijke daling van de eGFR (gemiddeld: 3 ml/min/1,73 m^2). 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. Dit fenomeen is ook waargenomen in de EMPEROR-studies naar hartfalen en de EMPA-KIDNEY-studie.

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

Haematocriet verhoogd
Gemiddelde veranderingen in hematocriet vanaf baseline bij empagliflozine 10 mg en 25 mg waren respectievelijk 3,4% en 3,6%, in vergelijking met 0,1% voor placebo. In het onderzoek

EMPA-REG Outcome keerden de hematocrietwaarden terug naar de baselinewaarden na een follow-upperiode van 30 dagen na het stopzetten van de behandeling.

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 met hogere totale percentages voor patiënten behandeld met empagliflozine in vergelijking met de placebogroep (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

In gecontroleerde klinische studies vertoonden enkelvoudige doses tot maximaal 800 mg empagliflozine bij gezonde vrijwilligers en meervoudige dagelijkse doses tot maximaal 100 mg empagliflozine bij patiënten met diabetes type 2 geen toxiciteit. Empagliflozine verhoogde de uitscheiding van glucose in de urine, wat leidde tot een toename van urinevolume. De waargenomen toename in urinevolume was niet dosisafhankelijk en is niet klinisch relevant. Er is geen ervaring bij mensen met doses boven de 800 mg.

Behandeling

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme
Empagliflozine is een reversibele, zeer sterke (IC_{50} van 1,3 nmol) en selectieve competitieve remmer van natrium-glucose-cotransporter-2 (SGLT2). Empagliflozine remt geen andere glucosetransporters die belangrijk zijn voor glucosetransport naar de perifere weefsels en is 5.000 maal selectiever voor SGLT2 dan voor SGLT1, de belangrijkste transporter verantwoordelijk voor glucoseabsorptie in de darm. SGLT2 wordt in hoge mate tot expressie gebracht in de nieren, terwijl expressie in andere weefsels afwezig 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 SGLT2 bij patiënten met diabetes type 2 en hyperglykemie leidt tot overmatige glucose-excretie in de urine. Het gebruik van empagliflozine verhoogt daarnaast de excretie van natrium, wat leidt tot osmotische diurese en 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. 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 diurese die kan bijdragen aan duurzame en matige verlaging van de bloeddruk.

Bovendien neemt door empagliflozine de reabsorptie van natrium af en de afgifte van natrium naar de distale tubulus toe. Dit kan meerdere fysiologische functies beïnvloeden, met inbegrip van, maar niet beperkt tot: toename van de tubuloglomerulaire feedback en afname van de intraglomerulaire druk, verlaging van zowel de voorbelasting als de nabelasting van het hart, downregulatie van de sympathische activiteit en vermindering van spanning op de linkerventrikelwand zoals wordt aangetoond met een daling van de NT-proBNP-waarden die gunstige effecten kunnen hebben op de remodelling van het hart, de vuldrukken en de diastolische functie en op het behoud van de structuur en functie van de nieren. Andere effecten zoals een stijging van het hematocriet en een daling van het lichaamsgewicht en de bloeddruk kunnen verder bijdragen aan de gunstige effecten op het hart en de nieren.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Diabetes mellitus type 2
De verbetering van glykemische controle is een integraal onderdeel van de behandeling van diabetes type 2.

De glykemische werkzaamheid en cardiovasculaire resultaten zijn onderzocht bij een totaal van 14.663 patiënten met diabetes type 2 die werden behandeld in 12 dubbelblinde, placebo- en actief-gecontroleerde klinische studies van wie 9.295 patiënten empagliflozine kregen (empagliflozine 10 mg: 4.165 patiënten; empagliflozine 25 mg: 5.130 patiënten). Vijf studies hadden een behandelingsduur van 24 weken; bij extensies van deze en andere studies werden patiënten blootgesteld aan empagliflozine gedurende maximaal 102 weken.

Behandeling met empagliflozine als monotherapie en in combinatie met metformine, pioglitazon, een sulfonylureumderivaat, DPP-4-remmers en insuline leidde tot klinisch relevante verbeteringen van HbA1c, nuchtere plasmaglucose (FPG), lichaamsgewicht en systolische en diastolische bloeddruk. Toediening van empagliflozine 25 mg resulteerde in een hoger aantal patiënten dat het HbA1c-target van minder dan 7% bereikte en minder patiënten hadden glykemische noodmedicatie nodig vergeleken met empagliflozine 10 mg en placebo. Een hogere baseline-HbA1c ging gepaard met een grotere afname in HbA1c.

Monotherapie

De werkzaamheid en veiligheid van empagliflozine als monotherapie werden beoordeeld in een dubbelblind, placebo- en actief-gecontroleerd onderzoek van 24 weken bij tot dan toe onbehandelde patiënten. Behandeling met empagliflozine resulteerde in een statistisch significante ($p < 0,0001$) afname van HbA1c vergeleken met placebo (tabel 2) en een klinisch relevante afname in FPG.
In een vooraf gespecificeerde analyse van patiënten (N = 201) met een baseline-HbA1c ≥ 8,5% resulteerde behandeling in een afname van HbA1c vanaf baseline met -1,44% voor empagliflozine 10 mg, -1,43% voor empagliflozine 25 mg, -1,04% voor sitagliptine en een toename met 0,01% voor placebo.
In de dubbelblinde, placebogecontroleerde extensie van deze studie bleven afnames van HbA1c,

lichaamsgewicht en bloeddruk gehandhaafd tot aan week 76.

Tabel 2: Werkzaamheidsresultaten van een 24 weken durende, placebogecontroleerde studie met empagliflozine als monotherapie[a]

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

[a] Volledige analyseset (FAS) gebruikmakend van *last observation carried forward* (LOCF) voorafgaand aan glykemische noodmedicatie
[1] Gemiddelde gecorrigeerd voor baselinewaarde
[2] Niet geëvalueerd op statistische significantie ten gevolge van de opeenvolgende bevestigende testprocedure
[3] 95%-BI
[4] LOCF, waarden na antihypertensieve redding geschrapt
* p-waarde < 0,0001

Combinatietherapie

Empagliflozine als aanvulling op metformine, sulfonylureumderivaat, pioglitazon
Empagliflozine als aanvulling op metformine, metformine en een sulfonylureumderivaat, of pioglitazon met of zonder metformine resulteerde in een statistisch significante (p < 0,0001) afname

van HbA1c 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 HbA1c, lichaamsgewicht en bloeddruk gehandhaafd tot aan week 76.

Tabel 3: Werkzaamheidsresultaten van 24 weken durende, placebogecontroleerde studies[a]

Aanvulling op metforminetherapie			
	Placebo	**Empagliflozine**	
		10 mg	**25 mg**
N	207	217	213
HbA1c (%)			
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 HbA1c < 7% bereikten met een baseline-HbA1c ≥ 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)
Aanvullende therapie op metformine- en een sulfonylureumderivaattherapie			
	Placebo	**Empagliflozine**	
		10 mg	**25 mg**
N	225	225	216
HbA1c (%)			
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 HbA1c < 7% bereikten met een baseline-HbA1c ≥ 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)
Aanvullende therapie op pioglitazon +/- metforminetherapie			
	Placebo	**Empagliflozine**	
		10 mg	**25 mg**
N	165	165	168
HbA1c (%)			
Baseline (gemiddelde)	8,16	8,07	8,06
Verandering vanaf baseline[1]	-0,11	-0,59	-0,72
Verschil met placebo[1] (97,5%-BI)		-0,48* (-0,69; -0,27)	-0,61* (-0,82; -0,40)
N	155	151	160
Patiënten (%) die een HbA1c < 7% bereikten met een baseline-HbA1c ≥ 7%[2]	7,7	24	30
N	165	165	168
Lichaamsgewicht (kg)			
Baseline (gemiddelde)	78,1	77,97	78,93
Verandering vanaf baseline[1]	0,34	-1,62	-1,47
Verschil met placebo[1] (97,5%-BI)		-1,95* (-2,64; -1,27)	-1,81* (-2,49; -1,13)
N	165	165	168
SBD (mmHg)[3]			
Baseline (gemiddelde)	125,7	126,5	126
Verandering vanaf baseline[1]	0,7	-3,1	-4,0
Verschil met placebo[1] (95%-BI)		-3,9 (-6,23; -1,50)	-4,7 (-7,08; -2,37)

[a] Volledige analyseset (FAS) gebruikmakend van *last observation carried forward* (LOCF) voorafgaand aan glykemische noodmedicatie
[1] Gemiddelde gecorrigeerd voor baselinewaarde
[2] Niet geëvalueerd op statistische significantie ten gevolge van de opeenvolgende bevestigende testprocedure
[3] LOCF, waarden na antihypertensieve redding geschrapt
[*] p-waarde < 0,0001

In combinatie met metformine in geneesmiddelnaïeve patiënten
Er is een studie met factoriële opzet van 24 weken uitgevoerd ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van empagliflozine bij geneesmiddelnaïeve patiënten. Behandeling met empagliflozine in combinatie met metformine (5 mg en 500 mg; 5 mg en 1.000 mg; 12,5 mg en 500 mg en 12,5 mg en 1.000 mg tweemaal daags gegeven) leverde statistisch significante verbeteringen in HbA1c (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 1.000 mg[c]	+ Met 2.000 mg[c]	Geen Met	+ Met 1.000 mg[c]	+ Met 2.000 mg[c]	Geen Met	1.000 mg	2.000 mg
N	161	167	169	165	169	163	167	162
HbA1c (%)								
Baseline (gemiddeld)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55

Wijziging vanaf 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 HbA1c

Empagliflozine bij patiënten die onvoldoende gereguleerd zijn met metformine en linagliptine
Bij patiënten die onvoldoende gereguleerd zijn met metformine en linagliptine 5 mg resulteerde de behandeling met zowel empagliflozine 10 mg als 25 mg in statistisch significante ($p < 0,0001$) dalingen van HbA1c en lichaamsgewicht in vergelijking met placebo (tabel 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 gereguleerd zijn met 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
HbA1c (%)[3]			
Baseline (gemiddelde)	7,96	7,97	7,97
Wijziging vanaf 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 HbA1c < 7% bereikten met baseline HbA1c ≥ 7%[2]	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
Lichaamsgewicht (kg)[3]			
Baseline (gemiddelde)	82,3	88,4	84,4
Wijziging vanaf 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 vanaf 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-HbA1c, 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-HbA1c 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-groep kregen empagliflozine 10 mg of 25 mg en linagliptine 5 mg toegevoegd aan metformine
* p-waarde < 0,0001.

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

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

In een studie waarbij de werkzaamheid en veiligheid van empagliflozine 25 mg 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
HbA1c (%)		
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 HbA1c < 7% bereikten met een baseline-HbA1c ≥ 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)[2]		
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] LOCF, waarden na antihypertensieve redding geschrapt
* p-waarde < 0,0001 voor non-inferioriteit en p-waarde = 0,0153 voor superioriteit
** p-waarde < 0,0001

Patiënten met nierinsufficiëntie, 52 weken placebogecontroleerde gegevens
De werkzaamheid en veiligheid van empagliflozine als aanvulling op antidiabetische therapie werden beoordeeld bij patiënten met nierinsufficiëntie in een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van 52 weken. Behandeling met empagliflozine leidde tot een statistisch significante afname van HbA1c (tabel 7) en klinisch relevante verbetering van FPG in vergelijking met placebo in week 24. De verbetering van HbA1c, lichaamsgewicht en bloeddruk bleef gehandhaafd tot aan 52 weken.

Tabel 7 Resultaten na 24 weken in een placebogecontroleerde studie van empagliflozine bij patiënten met diabetes type 2 met een nierfunctiestoornis[a]

	Placebo	**Empagliflozine 10 mg**	**Empagliflozine 25 mg**
	eGFR ≥ 60 tot < 90 ml/min/1,73 m²		
N	95	98	97
HbA1c (%)			
Baseline (gemiddelde)	8,09	8,02	7,96
Verandering vanaf baseline[1]	0,06	-0,46	-0,63
Verschil met placebo[1] (95%-BI)		-0,52* (-0,72; -0,32)	-0,68* (-0,88; -0,49)
N	89	94	91
Patiënten (%) die een HbA1c < 7% bereikten met een baseline-HbA1c ≥ 7%[2]	6,7	17,0	24,2
N	95	98	97
Lichaamsgewicht (kg)[2]			
Baseline (gemiddelde)	86,00	92,05	88,06
Verandering vanaf baseline[1]	-0,33	-1,76	-2,33
Verschil met placebo[1] (95%-BI)		-1,43 (-2,09; -0,77)	-2,00 (-2,66; -1,34)
N	95	98	97
SBD (mmHg)[2]			
Baseline (gemiddelde)	134,69	137,37	133,68

Verandering vanaf baseline[1]	0,65	-2,92	-4,47
Verschil met placebo[1] (95%-BI)		-3,57 (-6,86; -0,29)	-5,12 (-8,41; -1,82)

[a] Volledige analyseset (FAS) gebruikmakend van *last observation carried forward* (LOCF) voorafgaand aan glykemische noodmedicatie
[1] Gemiddelde gecorrigeerd voor baselinewaarde
[2] Niet geëvalueerd op statistische significantie ten gevolge van de opeenvolgende bevestigende testprocedure
[*] $p < 0,0001$

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

Glucose 2 uur na de maaltijd
Behandeling met empagliflozine als een aanvulling op metformine of metformine en een sulfonylureumderivaat resulteerde in een klinisch relevante afname van glucose 2 uur na de maaltijd (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 en een sulfonylureumderivaat: placebo -2,3 mg/dl, empagliflozine 10 mg: -35,7 mg/dl, empagliflozine 25 mg: -36,6 mg/dl).

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

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

Bloeddruk
De werkzaamheid en veiligheid van empagliflozine werden beoordeeld in een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie van 12 weken bij patiënten met diabetes type 2 en hoge bloeddruk met verschillende antidiabetische en maximaal 2 antihypertensieve therapieën. Behandeling met empagliflozine eenmaal daags resulteerde in statistisch significante verbetering van HbA1c en gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk over 24 uur zoals bepaald door ambulante bloeddrukmeting (tabel8). Behandeling met empagliflozine leverde afnames op in bevestigde SBD en DBD.

Tabel 8 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
HbA1c (%) 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[2] (95%-BI)		-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-HbA1c, 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-HbA1c, baseline-eGFR, geografische regio en aantal antihypertensieve geneesmiddelen
[5] Gemiddelde gecorrigeerd voor baseline-DBD, baseline-HbA1c, baseline-eGFR, geografische regio en aantal antihypertensieve geneesmiddelen
* p-waarde < 0,0001
** p-waarde < 0,001

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

Pediatrische patiënten

Diabetes mellitus type 2
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 gecorrigeerde gemiddelde verandering in HbA1c in week 26 tussen empagliflozine (N = 52) en placebo (N = 53) van -0,84% was klinisch relevant en statistisch significant (95%-BI -1,50; -0,19; p = 0,0116). Bovendien resulteerde behandeling met empagliflozine vergeleken met placebo in een klinisch relevante gecorrigeerde gemiddelde verandering in FPG van -35,2 mg/dl (95%-BI -58,6; -11,7) [-1,95 mmol/l (-3,25; -0,65)].

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De farmacokinetiek van empagliflozine is uitgebreid beschreven bij gezonde vrijwilligers en bij patiënten met diabetes type 2. Na orale toediening werd empagliflozine snel geabsorbeerd met piekplasmaconcentraties optredend na een mediane t_{max} van 1,5 uur postdosis. Daarna nam de plasmaconcentratie op een bifasische wijze af met een snelle distributiefase en een relatief langzame terminale fase. De gemiddelde plasma-AUC en -C_{max} tijdens steady state waren 1.870 nmol.uur/l en 259 nmol/l met empagliflozine 10 mg en 4.740 nmol.uur/l en 687 nmol/l met empagliflozine 25 mg eenmaal daags. Systemische blootstelling aan empagliflozine nam op een dosisproportionele wijze toe. De farmacokinetische parameters van de enkelvoudige dosis en bij steady state van empagliflozine waren vergelijkbaar en suggereren een lineaire farmacokinetiek met betrekking tot de tijd. Er waren geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek van empagliflozine tussen gezonde vrijwilligers en patiënten met diabetes type 2.

Toediening van empagliflozine 25 mg na inname van een maaltijd met een hoog vet- en caloriegehalte resulteerde in een licht verlaagde blootstelling; 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.

Distributie

Het schijnbare distributievolume tijdens steady state werd geschat op 73,8 l gebaseerd op de farmacokinetische populatieanalyse. 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 gedetecteerd in menselijk plasma en de meest voorkomende metabolieten waren drie glucuronideconjugaten (2-, 3- en 6-O-glucuronide). Systemische blootstelling van elke metaboliet was minder dan 10% van het totale geneesmiddelgerelateerde materiaal. *In-vitro*-studies suggereren dat de primaire route van metabolisme van empagliflozine bij de mens glucuronidering door de uridine-5'-difosfoglucuronosyltransferases UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 en UGT1A9 is.

Eliminatie
Op basis van de 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 steady state plasmaconcentraties van empagliflozine bij de vijfde dosis bereikt. In overeenstemming met de halfwaardetijd werd met betrekking tot de plasma-AUC tijdens steady state tot 22% accumulatie waargenomen. Na toediening van een orale dosis [^{14}C]-empagliflozineoplossing aan gezonde vrijwilligers werd ongeveer 96% van de geneesmiddelgerelateerde radioactiviteit geëlimineerd in de feces (41%) of de urine (54%). De meerderheid van de geneesmiddelgerelateerde radioactiviteit teruggevonden in de feces was onveranderd oorspronkelijk geneesmiddel en ongeveer de helft van de geneesmiddelgerelateerde radioactiviteit uitgescheiden in de urine was onveranderd oorspronkelijk geneesmiddel.

Speciale patiëntengroepen
Nierinsufficëntie
Bij patiënten met milde, matige of ernstige nierinsufficiëntie (eGFR < 30 - < 90 ml/min/1,73 m^2) en patiënten met nierfalen/eindstadium nierfalen (ESKD) 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 proefpersonen met matige nierinsufficiëntie en nierfalen/eindstadium nierfalen in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie. Piekplasmaspiegels van empagliflozine waren ruwweg 20% hoger bij proefpersonen met milde en ernstige nierinsufficiëntie in vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie. De farmacokinetische populatieanalyse toonde aan dat de schijnbare klaring van oraal ingenomen empagliflozine daalde met een daling van de eGFR leidend tot een toename van de blootstelling aan het geneesmiddel.

Leverinsufficiëntie
Bij proefpersonen met milde, matige en ernstige leverinsufficiëntie volgens de Child-Pugh-classificatie steeg de AUC van empagliflozine met respectievelijk ongeveer 23%, 47% en 75% en de C_{max} met respectievelijk ongeveer 4%, 23% en 48% vergeleken met proefpersonen met een normale leverfunctie.

Body mass index (BMI)
Gebaseerd op de 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 proefpersonen met een BMI van respectievelijk 30, 35 en 45 kg/m^2 in vergelijking met proefpersonen met een BMI van 25 kg/m^2.

Geslacht
Gebaseerd 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 relevant 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 deze 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.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

In langetermijntoxiciteitsstudies bij knaagdieren en honden werden tekenen 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 in de tubuli en mineralisatie van de tubuli en in het bekken bij ongeveer 4 maal de klinische AUC-blootstelling van empagliflozine geassocieerd met de dosis van 25 mg.

Empagliflozine is niet genotoxisch.

In een 2 jaar durende carcinogeniteitsstudie gaf empagliflozine geen verhoging van de incidentie van tumoren bij vrouwelijke ratten tot de hoogste dosis van 700 mg/kg/dag, wat overeenkomt met ongeveer 72 maal de maximale klinische AUC-blootstelling aan empagliflozine. Bij mannelijke ratten werden behandelingsgerelateerde goedaardige proliferatieve vasculaire laesies (hemangiomen) van de mesenteriale lymfeknoop waargenomen bij de hoogste 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 1.000 mg/kg/dag, wat overeenkomt met ongeveer 62 maal de maximale klinische blootstelling aan empagliflozine. Empagliflozine induceerde niertumoren bij mannelijke muizen bij 1.000 mg/kg/dag, maar niet bij 300 mg/kg/dag, wat overeenkomt met ongeveer 11 maal de maximale klinische blootstelling aan empagliflozine. Het werkingsmechanisme voor deze tumoren is afhankelijk van de natuurlijke aanleg van de mannelijke muizen voor renale pathologie en een metabolische route die niet

voorkomt bij mensen. De niertumoren bij de mannelijke muizen worden als niet relevant voor de mens beschouwd.

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

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

In een juveniele toxiciteitsstudie bij ratten, waarbij empagliflozine werd toegediend vanaf postnatale dag 21 tot postnatale dag 90, werd bij juveniele ratten onschadelijke, minimale tot milde renale tubulus- en bekkendilatatie waargenomen bij 100 mg/kg/dag. Dit is overeenkomend met ongeveer 11 maal de maximale klinische dosis van 25 mg. Deze waarnemingen waren afwezig na een geneesmiddelvrije periode van 13 weken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Croscarmellosenatrium
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Magnesiumstearaat
Copovidon (K-28)

Filmomhulling

Hypromellose 2910
Titaandioxide
Talk
Macrogol 6000
IJzeroxide geel

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Empagliflozine Aurobindo 10 mg en Empagliflozine Aurobindo 25 mg filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen van doorzichtig PVC en aluminiumfolie.

In verpakkingsgrootten van 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 70, 90, 98, 100 en 120 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

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Nederland

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

Empagliflozine Aurobindo 10 mg filmomhulde tabletten	RVG 135284
Empagliflozine Aurobindo 25 mg filmomhulde tabletten	RVG 135285

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 september 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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