

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Jardiance 10 mg filmomhulde tabletten
Jardiance 25 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Jardiance 10 mg filmomhulde tabletten
Elke tablet bevat 10 mg empagliflozine.

Hulpstof(fen) met bekend effect
Elke tablet bevat lactosemonohydraat equivalent aan 154,3 mg waterrijke lactose.

Jardiance 25 mg filmomhulde tabletten
Elke tablet bevat 25 mg empagliflozine.

Hulpstof(fen) met bekend effect
Elke tablet bevat lactosemonohydraat equivalent aan 107,4 mg waterrijke lactose

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Jardiance 10 mg filmomhulde tabletten
Ronde, lichtgele, biconvexe, filmomhulde tablet met afgeschuinde rand, met de inscriptie 'S10' aan de ene kant en het logo van Boehringer Ingelheim aan de andere kant (tabletdiameter: 9,1 mm).

Jardiance 25 mg filmomhulde tabletten
Ovale, lichtgele, biconvexe, filmomhulde tablet met de inscriptie 'S25' aan de ene kant en het logo van Boehringer Ingelheim aan de andere kant (tabletlengte: 11,1 mm, tabletbreedte: 5,6 mm).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Jardiance is geïndiceerd voor de behandeling van diabetes mellitus type 2 om de bloedglucoseregulatie te verbeteren bij volwassenen:

Monotherapie

Als dieet en lichaamsbeweging alleen geen adequate bloedglucoseregulatie geven bij patiënten voor wie het gebruik van metformine niet geschikt geacht wordt vanwege intolerantie.

Aanvullende combinatietherapie

In combinatie met andere glucoseverlagende geneesmiddelen inclusief insuline, wanneer deze, samen met dieet en lichaamsbeweging, geen adequate bloedglucoseregulatie geven (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.1 voor beschikbare gegevens over verschillende combinaties).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Monotherapie en aanvullende combinatietherapie

De aanbevolen aanvangsdosering is 10 mg empagliflozine eenmaal daags voor monotherapie en aanvullende combinatietherapie met andere glucoseverlagende geneesmiddelen inclusief insuline. Bij patiënten die empagliflozine 10 mg eenmaal daags verdragen en die een eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² 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).

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

Speciale patiëntgroepen

Nierinsufficiëntie

Vanwege het werkingsmechanisme is de werkzaamheid van empagliflozine afhankelijk van de nierfunctie. Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² of een CrCl ≥ 60 ml/min.

Behandeling met empagliflozine dient niet te worden gestart bij patiënten met een eGFR < 60 ml/min/1,73 m² of CrCl < 60 ml/min. Bij patiënten die empagliflozine verdragen en bij wie de eGFR voortdurend onder 60 ml/min/1,73 m² of de CrCl onder 60 ml/min daalt, dient de dosis empagliflozine te worden aangepast tot of te worden aangehouden op 10 mg eenmaal daags. Empagliflozine moet worden gestopt als de eGFR voortdurend onder 45 ml/min/1,73 m² of de CrCl voortdurend onder 45 ml/min is (zie rubrieken 4.4, 4.8, 5.1 en 5.2).

Empagliflozine dient niet te worden gebruikt bij patiënten met terminale nierziekte (ESRD) of bij dialysepatiënten, aangezien niet wordt verwacht dat het bij deze patiënten effectief is (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

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

Ouderen

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen op basis van leeftijd. Bij patiënten van 75 jaar en ouder moet rekening worden gehouden met een verhoogd risico op volumedepletie (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Als gevolg van beperkte therapeutische ervaring wordt start van de behandeling met empagliflozine bij patiënten van 85 jaar en ouder niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

De tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen, en in hun geheel worden doorgeslikt met water. Als een dosis wordt overgeslagen, moet deze worden ingenomen zodra de patiënt dit beseft. Er mag geen dubbele dosis op dezelfde dag worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Jardiance mag niet worden gebruikt bij patiënten met diabetes type 1 of voor behandeling van diabetische ketoacidose.

Diabetische ketoacidose

Zeldzame, waaronder levensbedreigende, gevallen van diabetische ketoacidose (DKA) zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met SGLT2-remmers, inclusief empagliflozine, tijdens klinische onderzoeken en postmarketing. 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 nausea, 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.

Bij patiënten die zijn gehospitaliseerd voor grote chirurgische ingrepen of ernstige acute medische aandoeningen dient de behandeling te worden onderbroken. In beide gevallen kan de behandeling met empagliflozine opnieuw worden gestart als de toestand van de patiënt gestabiliseerd is.

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

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

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

De veiligheid en werkzaamheid van empagliflozine bij patiënten met diabetes type 1 zijn niet vastgesteld en empagliflozine dient niet voor behandeling van patiënten met diabetes type 1 te worden gebruikt. Op basis van beperkte gegevens uit klinisch onderzoek lijkt DKA vaak voor te komen bij patiënten met diabetes type 1 die met SGLT2-remmers worden behandeld.

Nierinsufficiëntie

Behandeling met Jardiance dient niet te worden gestart bij patiënten met een eGFR lager dan 60 ml/min/1,73 m² of een CrCl < 60 ml/min. Bij patiënten die empagliflozine verdragen en bij wie de eGFR voortdurend onder 60 ml/min/1,73 m² of de CrCl onder 60 ml/min is, dient de dosis empagliflozine te worden aangepast tot of te worden aangehouden op 10 mg eenmaal daags. Behandeling met empagliflozine dient te worden gestaakt als de eGFR voortdurend onder 45 ml/min/1,73 m² of de CrCl voortdurend onder 45 ml/min is. Empagliflozine dient niet te worden gebruikt bij patiënten met ESRD of bij dialysepatiënten, aangezien niet wordt verwacht dat het bij deze patiënten effectief is (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Monitoren van nierfunctie

Vanwege het werkingsmechanisme is de werkzaamheid van empagliflozine afhankelijk van de nierfunctie. Daarom wordt beoordeling van de nierfunctie als volgt aanbevolen:

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

Leverschade

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

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).

Therapeutische ervaring in patiënten van 85 jaar en ouder is beperkt. Starten van empagliflozine therapie wordt niet aanbevolen bij deze patiënten (zie rubriek 4.2).

Risico op Volumedepletie

Gebaseerd op de werkingwijze van SGLT-2-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 omstandigheden die kunnen leiden tot vochtverlies (bv. gastro-intestinale ziekte), wordt zorgvuldige controle van de volumestatus (bv. lichamelijk onderzoek, bloeddrukmetingen, laboratoriumtests waaronder hematocriet) en elektrolyten aanbevolen voor patiënten die empagliflozine krijgen. Tijdelijke onderbreking van de behandeling met empagliflozine moet worden overwogen totdat het vloeistofverlies is gecorrigeerd.

Urineweginfectie

De totale frequentie van urineweginfectie gemeld als bijwerking was gelijk bij patiënten die werden behandeld met empagliflozine 25 mg en placebo en hoger bij patiënten behandeld met empagliflozine 10 mg (zie rubriek 4.8). Gecomplieerde urineweginfectie (bv. pyelonefritis of urosepsis) kwam met een vergelijkbare frequentie voor bij patiënten behandeld met empagliflozine als bij placebopatiënten.

Tijdelijke onderbreking van empagliflozine moet echter worden overwogen bij patiënten met gecompliceerde urineweginfecties.

Hartfalen

Ervaring in New York Heart Association (NYHA)-klasse I-II is beperkt en er is geen ervaring uit klinische studies met empagliflozine in NYHA-klasse III-IV.

Laboratoriumbepalingen urine

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

Lactose

De tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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 insulinesecretagogeën 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 op empagliflozine is niet onderzocht. Gecombineerde medicatie met bekende induceerders van UGT-enzymen dient te worden vermeden vanwege een potentieel risico op verminderde werkzaamheid.

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 uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers 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

Uit *in-vitro*-studies blijkt dat empagliflozine de CYP450-isovormen niet remt, inactieveert 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 geneesmiddelen die P-gp-substraten zijn. Gelijktijdige toediening van digoxine, een P-gp-substraat, met empagliflozine resulteerde in een 6% toename van de AUC en een 14% toename van de C_{\max} van digoxine. Deze veranderingen werden niet als klinisch relevant beschouwd.

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Een totaal van 13.076 patiënten met diabetes type 2 werd geïncludeerd in klinische studies om de veiligheid van empagliflozine te evalueren. 2856 patiënten ontvingen empagliflozine 10 mg en 3738 patiënten ontvingen empagliflozine 25 mg gedurende ten minste 24 weken en 601 of 881 patiënten gedurende ten minste 76 weken, hetzij alleen of in combinatie met metformine, een sulfonylureumderivaat, DPP-4-remmers of insuline.

In 5 placebogecontroleerde studies van 18 tot 24 weken werden 2971 patiënten geïncludeerd van wie er 995 werden behandeld met placebo en 1976 met empagliflozine. De totale incidentie van bijwerkingen bij patiënten behandeld met empagliflozine was gelijk aan die bij placebopatiënten. De meest frequent gemelde bijwerking was hypoglykemie wanneer er gelijktijdig een sulfonylureumderivaat of insuline was gebruikt (zie beschrijving van geselecteerde bijwerkingen).

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 ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) of zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen gemeld in placebogecontroleerde studies

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>		Vaginale candidiasis, vulvovaginitis, balanitis en andere genitale infecties ^a Urinerweginfectie ^a		
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Hypoglykemie (wanneer gebruikt met sulfonylureumderivaat of insuline) ^a			Diabetische ketoacidose ^{* b}
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>		Pruritis (gegeneraliseerd)		
<i>Bloedvataandoeningen</i>			Volume-depletie ^a	
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>		Vaker plassen ^a	Dysurie	

^a zie paragrafen hieronder voor aanvullende informatie

^b op basis van gegevens die zijn verkregen uit postmarketingervaring

* zie rubriek 4.4

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hypoglykemie

De frequentie van hypoglykemie was afhankelijk van de achtergrondtherapie in de respectieve studies.

Minimale hypoglykemie

De frequentie van patiënten met minimale hypoglykemie was gelijk voor empagliflozine en placebo als monotherapie, als aanvullende therapie op metformine en als aanvullende therapie op pioglitazon met of zonder metformine. 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%) en als aanvullende therapie op insuline met of zonder metformine en met of zonder een sulfonylureumderivaat (empagliflozine 10 mg: 19,5%, empagliflozine 25 mg: 27,1%, placebo: 20,6% tijdens de eerste 18 weken behandeling wanneer insuline niet kon worden aangepast; empagliflozine 10 mg: 36,1%, empagliflozine 25 mg: 34,8%, placebo 35,3% gedurende de studie van 78 weken).

Ernstige hypoglykemie (hypoglykemie die hulp vereist)

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 en als aanvullende therapie op pioglitazon met of zonder metformine. Een verhoogde frequentie werd waargenomen wanneer gegeven als een aanvullende therapie op 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).

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: 4,1%, empagliflozine 25 mg: 3,7%) vergeleken met placebopatiënten (0,9%). 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.

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: 3,4%, empagliflozine 25 mg: 3,2%) vergeleken met placebopatiënten (1,0%). Vaker plassen was meestal mild of matig in intensiteit. De frequentie van de gemelde nycturie was vergelijkbaar voor placebo en empagliflozine (< 1%).

Urineweginfectie

De totale frequentie van urineweginfectie gemeld als bijwerking was vergelijkbaar bij patiënten behandeld met empagliflozine 25 mg en placebo (7,6%) en hoger met empagliflozine 10 mg (9,3%). Vergelijkbaar met placebo werd urineweginfectie vaker gemeld voor empagliflozine bij patiënten met een geschiedenis van chronische of terugkerende urineweginfecties. De intensiteit (mild, matig, ernstig) van urineweginfecties was vergelijkbaar bij patiënten behandeld met empagliflozine en placebo. Urineweginfecties werden vaker gemeld bij vrouwen behandeld met empagliflozine vergeleken met placebo; er was geen verschil bij mannen.

Volumedepletie

De totale frequentie van volumedepletie (met inbegrip van de vooraf gedefinieerde termen verlaagde bloeddruk (ambulant), verlaagde systolische bloeddruk, dehydratie, hypotensie, hypovolemie, orthostatische hypotensie en syncope) was vergelijkbaar bij patiënten behandeld met empagliflozine (empagliflozine 10 mg: 0,5%, empagliflozine 25 mg: 0,3%) 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 (4,4%) vergeleken met placebo (2,1%).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Symptomen

In gecontroleerde klinische studies vertoonden enkelvoudige doses tot maximaal 800 mg empagliflozine (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 significant. Er is geen ervaring bij mensen met doses boven de 800 mg.

Behandeling

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Diabetesmiddelen, Overige bloedglucoseverlagende middelen excl. insulines, ATC-code: A10BX12

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 5000 maal meer selectief voor SGLT2 dan voor SGLT1, de belangrijkste transporter verantwoordelijk voor glucoseabsorptie in de darm. SGLT2 wordt in hoge mate tot expressie gebracht in de nieren, terwijl expressie in andere weefsels afwezig is of zeer laag. Het is verantwoordelijk, als de belangrijkste transporter, voor de reabsorptie van glucose uit het glomerulusfiltraat terug in de circulatie. Bij patiënten met diabetes type 2 en hyperglykemie wordt een grotere hoeveelheid glucose gefilterd en gereabsorbeerd.

Empagliflozine verbetert bloedglucoseregulatie bij patiënten met diabetes type 2 door vermindering van de renale glucosereabsorptie. De hoeveelheid glucose die door de nieren via dit glucuretische mechanisme wordt verwijderd, is afhankelijk van de bloedglucoseconcentratie en GFR. Remming van SGLT2 bij patiënten met diabetes type 2 en hyperglykemie leidt tot overmatige glucose-excretie in de urine.

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

Empagliflozine verbetert de plasmaglucozewaarden zowel in nuchtere toestand als na de maaltijd. Het werkingsmechanisme van empagliflozine is onafhankelijk van bètacelfunctie en de insulineroute en dit

draagt bij aan een laag risico op hypoglykemie. Er werd verbetering van surrogaatmarkers van bètacelfunctie met inbegrip van Homeostasis Model Assessment- 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 milde diurese die kan bijdragen aan duurzame en matige verlaging van de bloeddruk.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Een totaal van 11.250 patiënten met diabetes type 2 werd behandeld in 10 dubbelblinde, placebo- en actief-gecontroleerde klinische studies van wie 7015 patiënten empagliflozine kregen (empagliflozine 10 mg: 3021 patiënten; empagliflozine 25 mg: 3994 patiënten). Vier 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 sulfonyleureumderivaat, DPP-4-remmers en insuline leidde tot klinisch relevante verbeteringen van HbA1c, nuchtere plasmaglucoze (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 $\geq 8,5\%$ resulteerde behandeling in een afname van HbA1c van baseline met $-1,44\%$ voor empagliflozine 10 mg, $-1,43\%$ voor empagliflozine 25 mg, $-1,04\%$ voor sitagliptine en een toename met $0,01\%$ voor placebo.

In de dubbelblinde, placebogecontroleerde extensie van deze studie bleven afnames van HbA1c, lichaamsgewicht en bloeddruk gehandhaafd tot aan week 52.

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

	Placebo	Jardiance		Sitagliptine
		10 mg	25 mg	100 mg
N	228	224	224	223
HbA1c (%)				
Baseline (gemiddelde)	7,91	7,87	7,86	7,85
Verandering van baseline ¹	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Vershil 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 van baseline ¹	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Vershil 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 van baseline ¹	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Vershil 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, sulfonyleureumderivaat, pioglitazon

Empagliflozine als aanvulling op metformine, metformine en een sulfonyleureumderivaat, of pioglitazon met of zonder metformine resulteerde in een statistisch significante ($p < 0,0001$) afname van HbA1c en lichaamsgewicht vergeleken met placebo (tabel 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 52.

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

Aanvulling op metforminetherapie			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Baseline (gemiddelde)	7,90	7,94	7,86
Verandering van baseline ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Vershil 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 van baseline ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Vershil 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 van baseline ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Vershil 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	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Baseline (gemiddelde)	8,15	8,07	8,10
Verandering van baseline ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Vershil 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 van baseline ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Vershil 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 van baseline ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Vershil met placebo ¹ (95% BI)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)
Aanvullende therapie op pioglitazon +/- metforminetherapie			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	165	165	168

HbA1c (%)			
Baseline (gemiddelde)	8,16	8,07	8,06
Verandering van baseline ¹	-0,11	-0,59	-0,72
Verskil 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 van baseline ¹	0,34	-1,62	-1,47
Verskil 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 van baseline ¹	0,7	-3,1	-4,0
Verskil 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

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

In een studie waarbij de werkzaamheid en veiligheid van empagliflozine 25 mg werd vergeleken met glimepiride (tot maximaal 4 mg per dag) bij patiënten met inadequate bloedglucoseregulatie met alleen metformine, resulteerde dagelijkse behandeling met empagliflozine in een superieure afname van HbA1c (tabel 4) 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 4: 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 van 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 van 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 van 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

Aanvulling op insulinetherapie

Empagliflozine als aanvulling op meermaal daags insuline

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

In week 18 leverde empagliflozine een statistisch significante verbetering van HbA1c vergeleken met placebo (tabel 5).

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

Tabel 5: Werkzaamheidsresultaten na 18 en 52 weken in een placebogecontroleerd onderzoek van empagliflozine als aanvulling op meerdere dagelijkse doses insuline met of zonder metformine

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	188	186	189
HbA1c (%) in week 18			
Baseline (gemiddelde)	8,33	8,39	8,29
Verandering van baseline ¹	-0,50	-0,94	-1,02
Verschil met placebo ¹ (97,5% BI)		-0,44* (-0,61, -0,27)	-0,52* (-0,69, -0,35)
N	115	119	118
HbA1c (%) in week 52²			
Baseline (gemiddelde)	8,25	8,40	8,37
Verandering van baseline ¹	-0,81	-1,18	-1,27
Verschil met placebo ¹ (97,5% BI)		-0,38*** (-0,62, -0,13)	-0,46* (-0,70, -0,22)
N	113	118	118
Patiënten (%) die een HbA1c < 7% bereikten met een baseline-HbA1c ≥ 7% in week 52	26,5	39,8	45,8
N	115	118	117
Insulinedosis (IE/dag) in week 52²			
Baseline (gemiddelde)	89,94	88,57	90,38
Verandering van baseline ¹	10,16	1,33	-1,06
Verschil met placebo ¹ (97,5% BI)		-8,83# (-15,69, -1,97)	-11,22** (-18,09, -4,36)
N	115	119	118
Lichaamsgewicht (kg) in week 52²			
Baseline (gemiddelde)	96,34	96,47	95,37
Verandering van baseline ¹	0,44	-1,95	-2,04
Verschil met placebo ¹ (97,5% BI)		-2,39* (-3,54, -1,24)	-2,48* (-3,63, -1,33)

¹ Gemiddelde gecorrigeerd voor baselinewaarde

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

* p-waarde < 0,0001

** p-waarde = 0,0003

*** p-waarde = 0,0005

p-waarde = 0,0040

Empagliflozine als aanvulling op basale insuline

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

In week 18 leverde empagliflozine een statistisch significante verbetering van HbA1c (tabel6).

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

Tabel 6 Werkzaamheidsresultaten na 18 en 78 weken in een placebogecontroleerd onderzoek van empagliflozine als aanvulling op basale insuline met of zonder metformine of een sulfonyleureumderivaat^a

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

^a Volledige analyseset (FAS) – voltooiers gebruikmakend van last observation carried forward (LOCF) voorafgaand aan glykemische noodmedicatie

¹ gemiddelde gecorrigeerd voor baselinewaarde

* p-waarde <0,0001

** p-waarde <0,025

Patiënten met nierinsufficiëntie, 52 weken placebogecontroleerde gegevens

De werkzaamheid en veiligheid van empagliflozine als aanvulling op antidiabetische therapie werden beoordeeld bij patiënten met nierinsufficiëntie in een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van 52 weken. Behandeling met empagliflozine leidde tot een statistisch significante afname van HbA1c (tabel 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	Placebo	Empagliflozine 25 mg
	eGFR \geq 60 tot < 90 ml/min/1,73 m ²			eGFR \geq 45 tot < 60 ml/min/1,73 m ²	
N	95	98	97	89	91
HbA1c (%)					
Baseline (gemiddelde)	8,09	8,02	7,96	8,08	8,12
Verandering van baseline ¹	0,06	-0,46	-0,63	-0,08	-0,54
Verskil met placebo ¹ (95% BI)		-0,52* (-0,72, -0,32)	-0,68* (-0,88, -0,49)		-0,46 (-0,66, -0,27)
N	89	94	91	84	86
Patiënten (%) die een HbA1c < 7% bereikten met een baseline-HbA1c \geq 7%²	6,7	17,0	24,2	10,7	15,1
N	95	98	97	89	91
Lichaamsgewicht (kg)²					
Baseline (gemiddelde)	86,00	92,05	88,06	83,20	84,90
Verandering van baseline ¹	-0,33	-1,76	-2,33	-0,25	-0,98
Verskil met placebo ¹ (95% BI)		-1,43 (-2,09, -0,77)	-2,00 (-2,66, -1,34)		-0,74 (-1,50, -0,03)
N	95	98	97	89	91
SBD (mmHg)²					
Baseline (gemiddelde)	134,69	137,37	133,68	137,29	135,04
Verandering van baseline ¹	0,65	-2,92	-4,47	0,37	-5,69
Verskil met placebo ¹ (95% BI)		-3,57 (-6,86, -0,29)	-5,12 (-8,41, -1,82)		-6,07 (-9,79, -2,34)

^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

Cardiovasculaire veiligheid

In een prospectieve, vooraf gespecificeerde meta-analyse van onafhankelijk beoordeelde cardiovasculaire incidenten uit 12 klinische van fase 2- en 3- studies met 10.036 patiënten met diabetes type 2 ging behandeling met empagliflozine niet gepaard met een toename van het cardiovasculaire risico.

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 van baseline van FPG van -20,5 mg/dl [-1,14 mmol/l] voor empagliflozine 10 mg en -23,2 mg/dl [-1,29 mmol/l] voor empagliflozine 25 mg

in vergelijking met placebo (7,4 mg/dl [0,41 mmol/l]). Dit effect werd na 24 weken waargenomen en hield gedurende 76 weken aan.

Glucose 2 uur na de maaltijd

Behandeling met empagliflozine als een aanvulling op metformine of metformine en een sulfonylureumderivaat resulteerde in een klinisch relevante afname van glucose 2 uur na de maaltijd (maaltijdolerantietest) 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 ongeblindeerd empagliflozine 25 mg bij patiënten met een ernstige hyperglykemie (N=184, gemiddelde baseline-HbA1c 11,15%) in een klinisch relevante vermindering van HbA1c ten opzichte van baseline van 3,27% in week 24; er werd geen placebo- of empagliflozine 10 mg-arm geïnccludeerd in deze studies.

Lichaamsgewicht

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

Bloeddruk

De werkzaamheid en veiligheid van empagliflozine werden beoordeeld in een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie van 12 weken bij patiënten met diabetes type 2 en hoge bloeddruk met verschillende antidiabetische en maximaal 2 antihypertensieve therapieën. Behandeling met empagliflozine eenmaal daags resulteerde in statistisch significante verbetering van HbA1c en gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk over 24 uur zoals bepaald door ambulante bloeddrukmeting (tabel 8). 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	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) in week 12¹			
Baseline (gemiddelde)	7,90	7,87	7,92
Verandering van baseline ²	0,03	-0,59	-0,62
Vershil met placebo ² (95% BI)		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
24-uurs SBD in week 12³			
Baseline (gemiddelde)	131,72	131,34	131,18
Verandering van baseline ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Vershil met placebo ⁴ (95% BI)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
24-uurs DBD in week 12³			
Baseline (gemiddelde)	75,16	75,13	74,64
Verandering van baseline ⁵	0,32	-1,04	-1,40
Vershil 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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De farmacokinetiek van empagliflozine is uitgebreid beschreven bij gezonde vrijwilligers en bij patiënten met diabetes type 2. Na orale toediening werd empagliflozine snel geabsorbeerd met piekplasmaconcentraties optredend na een mediane t_{max} van 1,5 uur postdosis. Daarna nam de plasmaconcentratie op een bifasische wijze af met een snelle distributiefase en een relatief langzame

terminale fase. De gemiddelde plasma-AUC en $-C_{\max}$ tijdens steady state waren 1870 nmol.uur en 259 nmol/l met empagliflozine 10 mg en 4740 nmol.uur en 687 nmol/l met empagliflozine 25 mg eenmaal daags. Systemische blootstelling aan empagliflozine nam op een dosisproportionele wijze toe. De farmacokinetische parameters van de enkelvoudige dosis en de plateaufase van empagliflozine waren vergelijkbaar en suggereren een lineaire farmacokinetiek met betrekking tot de tijd. Er waren geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek van empagliflozine tussen gezonde vrijwilligers en patiënten met diabetes type 2.

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

Distributie

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

Speciale patiëntengroepen

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met milde, matige of ernstige nierinsufficiëntie ($\text{eGFR} < 30 - < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) 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 populatiefarmacokinetische analyse toonde aan dat de schijnbare klaring van oraal ingenomen

empagliflozine daalde met een daling van de eGFR leidend tot een toename van de blootstelling aan het geneesmiddel.

Leverinsufficiëntie

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

Body mass index (BMI)

Gebaseerd op de populatiefarmacokinetische analyse had body mass index geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van empagliflozine. In deze analyse werd de AUC geschat ongeveer 5,82%, 10,4% en 17,3% lager te zijn bij personen met een BMI van respectievelijk 30, 35 en 45 kg/m² in vergelijking met patiënten met een BMI van 25 kg/m².

Geslacht

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

Etniciteit

In de populatiefarmacokinetische analyse werd de AUC geschat ongeveer 13,5% hoger te zijn bij Aziaten met een body mass index van 25 kg/m² in vergelijking met niet-Aziaten met een body mass index van 25 kg/m².

Ouderen

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

Pediatrische patiënten

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd waarin de farmacokinetiek van empagliflozine bij pediatrische patiënten is gekarakteriseerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

Empagliflozine is niet genotoxisch.

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

overeenkomt met ongeveer 26 maal de maximale klinische blootstelling aan empagliflozine. Er werden bij ratten interstitiële cel tumoren in de testes waargenomen met een hogere incidentie bij 300 mg/kg/dag en hoger, maar niet bij 100 mg/kg/dag, wat overeenkomt met ongeveer 18 maal de maximale klinische blootstelling aan empagliflozine. Beide tumoren komen vaak voor bij ratten en het is onwaarschijnlijk dat ze relevant zijn bij mensen.

Empagliflozine verhoogde de incidentie van tumoren in vrouwelijke muizen niet bij doses tot 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 aan ongeveer 4 maal de maximale klinische blootstelling aan empagliflozine. Een dergelijk effect werd niet gezien bij een systemische blootstelling die gelijk is aan de maximale klinische blootstelling aan empagliflozine. De relevantie van deze bevinding voor de mens is onduidelijk.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Hydroxypropylcellulose
Croscarmellose natrium
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Geperforeerde PVC/aluminium eenheidsdosisblisterverpakkingen.

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

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

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

Jardiance 10 mg filmomhulde tabletten

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

Jardiance 25 mg filmomhulde tabletten

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

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 mei 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

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

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

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

- Periodieke veiligheidsverslagen

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

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

- Risk Management Plan (RMP)

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

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

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

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Jardiance 10 mg filmomhulde tabletten
empagliflozine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 10 mg empagliflozine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose, zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

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

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Duitsland

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

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Jardiance 10 mg

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

BLISTERVERPAKKINGEN (GEPERFOREERD)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Jardiance 10 mg tabletten
empagliflozine

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

Boehringer Ingelheim

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Jardiance 25 mg filmomhulde tabletten
empagliflozine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 25 mg empagliflozine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose, zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

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

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Duitsland

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

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Jardiance 25 mg

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

BLISTERVERPAKKINGEN (GEPERFOREERD)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Jardiance 25 mg tabletten
empagliflozine

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

Boehringer Ingelheim

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Jardiance 10 mg filmomhulde tabletten Jardiance 25 mg filmomhulde tabletten empagliflozine

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

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

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

Inhoud van deze bijsluiter

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

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

Jardiance bevat de werkzame stof empagliflozine die werkt door het blokkeren van een eiwit in de nieren met de naam natrium-glucose-cotransporter-2 (SGLT2). SGLT2 voorkomt dat glucose in de urine wordt uitgescheiden door glucose in de bloedstroom op te nemen op het moment dat bloed in de nieren wordt gefilterd. Door dit eiwit te blokkeren, zorgt het geneesmiddel ervoor dat glucose (bloedsuiker) via de urine verwijderd wordt en dat daardoor het bloedsuikergehalte, dat door uw diabetes type 2 te hoog is, wordt verlaagd.

Uw arts heeft u dit geneesmiddel voorgeschreven om uw bloedsuiker te verlagen.

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

Het is belangrijk dat u doorgaat met uw dieet- en bewegingsplan zoals verteld door uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Wat is diabetes type 2?

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

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

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

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

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

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

- als u ‘diabetes type 1’ heeft. Dit type begint meestal als u jong bent en uw lichaam maakt geen insuline aan.
- als u symptomen krijgt zoals snel gewichtsverlies, misselijkheid of braken, buikpijn, overmatige dorst, snelle en diepe ademhaling, verwardheid, ongebruikelijke slaperigheid of vermoeidheid, een zoete geur van uw adem, een zoete of metaalachtige smaak in uw mond of een andere geur van uw urine of zweet, neem dan onmiddellijk contact op met een arts of het dichtstbijzijnde ziekenhuis. Deze symptomen kunnen een aanwijzing zijn voor “diabetische ketoacidose” – een ontregeling van uw diabetes waarbij er in laboratoriumtesten een verhoogde concentratie van “ketonlichamen” in uw bloed of urine wordt gevonden. Bij langere tijd niet of nauwelijks eten of drinken, overmatig alcoholgebruik, uitdroging, een plotselinge verlaging van de insulinedosering of een grotere insulinebehoefte vanwege grote chirurgische ingrepen of ernstige ziekte, kan het risico op het ontstaan van diabetische ketoacidose verhoogd zijn.
- als u ernstige nierproblemen heeft – uw arts kan u vragen een ander geneesmiddel te nemen.
- als u 75 jaar of ouder bent, omdat toegenomen urineverlies door het geneesmiddel de vochtbalans in uw lichaam kan beïnvloeden en het risico op uitdroging kan verhogen. Mogelijke symptomen staan vermeld in rubriek 4: ‘Mogelijke bijwerkingen’ onder ‘Uitdroging’.
- als u 85 jaar of ouder bent, moet u niet beginnen met het innemen van Jardiance.
- als u moet overgeven, of diarree of koorts heeft of als u niet kunt eten of drinken. Deze omstandigheden kunnen uitdroging veroorzaken. Uw arts kan u vragen te stoppen met het innemen van Jardiance totdat u hersteld bent om verlies van te veel lichaamsvocht te voorkomen.
- als u een ernstige infectie van de nier of van de urinewegen met koorts heeft. Uw arts kan u vragen te stoppen met het innemen van Jardiance totdat u hersteld bent.

Urineglucose

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

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

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

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

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

Het is belangrijk om uw arts te vertellen:

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

Zwangerschap en borstvoeding

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

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

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

Jardiance bevat lactose

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

3. Hoe neemt u dit middel in?

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

Hoeveel moet u innemen?

- De aanvangsdosering van Jardiance is eenmaal per dag een tablet van 10 mg. Uw arts zal beslissen of de dosis verhoogd wordt naar 25 mg eenmaal daags.
- Uw arts kan de dosis beperken tot 10 mg eenmaal daags als u nierproblemen heeft.
- Uw arts zal de sterkte voorschrijven die goed is voor u. Verander de dosis niet tenzij uw arts u dat verteld heeft.

Hoe neemt u dit geneesmiddel in?

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

Uw arts kan Jardiance samen met een ander antidiabetisch geneesmiddel voorschrijven. Vergeet niet om alle geneesmiddelen volgens de aanwijzingen van uw arts in te nemen om het beste resultaat te bereiken voor uw gezondheid.

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

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

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

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

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

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

- Neem geen dubbele dosis Jardiance om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van Jardiance zonder eerst met uw arts te overleggen. Wanneer u stopt met het innemen van Jardiance, kan uw bloedsuikergehalte stijgen.

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

4. Mogelijke bijwerkingen

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

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

Diabetische ketoacidose, komt zelden voor (kan zich voordoen bij maximaal 1 op de 1000 personen)

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

- een verhoogde concentratie van “ketonlichamen” in uw bloed of urine
- snel gewichtsverlies
- misselijkheid of braken
- buikpijn
- overmatige dorst
- snelle en diepe ademhaling
- verwardheid
- ongebruikelijke slaperigheid of vermoeidheid
- een zoete geur van uw adem, een zoete of metaalachtige smaak in uw mond of een andere geur van uw urine of zweet.

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

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

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

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

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

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

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

De symptomen van een urineweginfectie zijn:

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

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

Uitdroging, soms waargenomen (kan zich voordoen bij maximaal 1 op de 100 personen)

De symptomen van uitdroging zijn niet specifiek, maar kunnen zijn:

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

Andere bijwerkingen tijdens het innemen van Jardiance:

Vaak

- spruw of genitale schimmelinfectie
- meer plassen dan gebruikelijk of vaker moeten plassen
- jeuk.

Soms

- moeite of pijn bij het legen van de blaas.

Het melden van bijwerkingen

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

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is empagliflozine.
 - Elk tablet bevat 10 mg of 25 mg empagliflozine.
- De andere stoffen in dit middel zijn:

- tabletkern: lactosemonohydraat (zie aan het eind van rubriek 2 onder ‘Jardiance bevat lactose’), microkristallijne cellulose, hydroxypropylcellulose, croscarmellose natrium, colloïdaal watervrij siliciumdioxide, magnesiumstearaat
- filmomhulling: hypromellose, titaandioxide (E171), talk, macrogol (400), geel ijzeroxide (E172).

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

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

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

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

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

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

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

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

France

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Hrvatska

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

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 37 473 922

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Polska

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

Portugal

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

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

România

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

Ireland

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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Eli Lilly and Company Limited
Tel: +44 1256 315 000

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

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