

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

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Synjardy 5 mg/850 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 5 mg empagliflozine en 850 mg metforminehydrochloride.

Synjardy 5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 5 mg empagliflozine en 1000 mg metforminehydrochloride.

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 12,5 mg empagliflozine en 850 mg metforminehydrochloride.

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 12,5 mg empagliflozine en 1000 mg metforminehydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Synjardy 5 mg/850 mg filmomhulde tabletten

Geelwitte, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten met de inscriptie 'S5' en het logo van Boehringer Ingelheim aan de ene kant en '850' aan de andere kant (tabletlengte: 19,2 mm, tabletbreedte: 9,4 mm).

Synjardy 5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten

Bruingele, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten met de inscriptie 'S5' en het logo van Boehringer Ingelheim aan de ene kant en '1000' aan de andere kant (tabletlengte: 21,1 mm, tabletbreedte: 9,7 mm).

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmomhulde tabletten

Rozewitte, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten met de inscriptie 'S12' en het logo van Boehringer Ingelheim aan de ene kant en '850' aan de andere kant (tabletlengte: 19,2 mm, tabletbreedte: 9,4 mm).

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten

Donkerbruinpaarse, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten met de inscriptie 'S12' en het logo van Boehringer Ingelheim aan de ene kant en '1000' aan de andere kant (tabletlengte: 21,1 mm, tabletbreedte: 9,7 mm).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

- bij patiënten die onvoldoende gereguleerd worden met de maximaal verdraagbare dosis van alleen metformine
- in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes, bij patiënten die onvoldoende gereguleerd worden met metformine en deze geneesmiddelen
- bij patiënten die al worden behandeld met de combinatie van empagliflozine en metformine als afzonderlijke tabletten.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen met een normale nierfunctie (GFR \geq 90 ml/min)

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

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

Bij patiënten die onvoldoende gereguleerd worden met alleen metformine of metformine in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes, is de aanbevolen startdosis van Synjardy empagliflozine 5 mg tweemaal per dag (dagdosis van 10 mg) en de dosis van metformine vergelijkbaar met de dosis die al wordt genomen. Bij patiënten die een totale dagdosis empagliflozine van 10 mg verdragen en bij wie een strakkere bloedglucoseregulatie nodig is, kan de dosis worden verhoogd naar een totale dagdosis empagliflozine van 25 mg.

Als Synjardy wordt gebruikt in combinatie met een sulfonylureumderivaat en/of insuline, kan een lagere dosering van het sulfonylureumderivaat en/of de insuline nodig zijn om de kans op hypoglykemie te verminderen (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Voor patiënten die overstappen van afzonderlijke tabletten van empagliflozine en metformine

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

Voor de verschillende doses van metformine is Synjardy beschikbaar in sterktes van 5 mg empagliflozine plus 850 mg metforminehydrochloride, 5 mg empagliflozine plus 1000 mg metforminehydrochloride, 12,5 mg empagliflozine plus 850 mg metforminehydrochloride en 12,5 mg empagliflozine plus 1000 mg metforminehydrochloride.

Speciale patiëntgroepen

Nierinsufficiëntie

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met een lichte nierinsufficiëntie.

Voor aanvang van de behandeling met metformine-bevattende middelen dient een GFR te worden bepaald, en ten minste jaarlijks daarna. Bij patiënten met een verhoogd risico op verdere progressie van nierfunctiestoornissen en bij ouderen dient de nierfunctie vaker te worden bepaald, bv. iedere 3-6 maanden.

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

Tabel 1: Dosering bij patiënten met nierfunctiestoornissen

GFR ml/min	Metformine	Empagliflozine
60-89	Maximale dagdosis is 3000 mg Dosisreductie kan worden overwogen in relatie tot afnemende nierfunctie.	Maximale dagdosis is 25 mg.
45-59	Maximale dagdosis is 2000 mg De startdosis is niet meer dan de helft van de maximale dosis.	Empagliflozine dient niet te worden gestart. De dosis dient te worden aangepast tot of aangehouden op een maximale dagdosis van 10 mg.
30-44	Maximale dagdosis is 1000 mg. De startdosis is niet meer dan de helft van de maximale dosis.	Empagliflozine wordt niet aanbevolen.
<30	Metformine is gecontraïndiceerd	Empagliflozine wordt niet aanbevolen.

Leverinsufficiëntie

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

Ouderen

Vanwege het werkingsmechanisme zal een verminderde nierfunctie resulteren in een verlaagde glycemische werkzaamheid van empagliflozine. Omdat metformine door de nieren wordt uitgescheiden en ouderen meer kans hebben op een verminderde nierfunctie, dient Synjardy bij deze patiënten met voorzichtigheid te worden gebruikt. Het controleren van de nierfunctie is noodzakelijk om metforminegerelateerde lactaatacidose te helpen voorkomen, met name bij ouderen (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Bij patiënten van 75 jaar en ouder moet rekening worden gehouden met een verhoogd risico op volumedepletie (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Als gevolg van beperkte therapeutische ervaring met empagliflozine bij patiënten van 85 jaar en ouder wordt starten met de behandeling bij deze populatie niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Synjardy bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Synjardy dient tweemaal per dag tijdens de maaltijd te worden ingenomen om de met metformine gerelateerde gastro-intestinale bijwerkingen te verminderen. Alle patiënten dienen hun dieet voort te zetten met een voldoende verdeling van koolhydraatopname gedurende de dag. Patiënten met overgewicht dienen hun energiebeperkte dieet voort te zetten.

Als een dosis wordt overgeslagen, moet deze worden ingenomen zodra de patiënt dit beseft. Echter, als dit zou leiden tot de inname van een dubbele dosis op hetzelfde tijdstip dan dient de gemiste dosis te worden overgeslagen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Alle vormen van acute metabole acidose (zoals lactaatacidose, diabetische ketoacidose).
- Diabetisch pre-coma.

- Ernstig nierfalen (GFR < 30 ml/min).
- Acute aandoeningen die verandering van de nierfunctie kunnen veroorzaken zoals: uitdroging, ernstige infectie, shock.
- Aandoeningen die weefselhypoxie kunnen veroorzaken (met name acute aandoeningen, of verslechtering van chronische aandoeningen), zoals gedecompenseerd hartfalen, respiratoir falen, recent myocardinfarct, shock.
- Leverinsufficiëntie, acute alcoholintoxicatie, alcoholisme (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Synjardy mag niet worden gebruikt bij patiënten met diabetes type 1.

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.

Lactaatacidose

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

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

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

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

Toediening van joodhoudende contrastmiddelen

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

Nierfunctie

De GFR dient te worden bepaald voor aanvang van de behandeling en regelmatig daarna, zie rubriek 4.2. Synjardy is gecontraïndiceerd bij patiënten met GFR <30 ml/min en dient tijdelijk gestaakt te worden bij omstandigheden die de nierfunctie veranderen, zie rubriek 4.3.

Hartfunctie

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

Leverschade

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

Chirurgie

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

Risico op volumedepletie

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

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

Urineweginfectie

In gepoolde placebogecontroleerde dubbelblinde studies van 18 tot 24 weken was de totale frequentie van urineweginfectie gemeld als bijwerking hoger bij patiënten die werden behandeld met empagliflozine 10 mg op een achtergrond van metformine dan bij patiënten die werden behandeld met placebo of empagliflozine 25 mg op een achtergrond van metformine (zie rubriek 4.8). Gecomplieerde urineweginfecties (waaronder ernstige urineweginfecties, pyelonefritis of urosepsis) kwam met een vergelijkbare frequentie voor bij patiënten behandeld met empagliflozine vergeleken met placebo. Tijdelijke onderbreking van de behandeling moet echter worden overwogen bij patiënten met gecomplieerde urineweginfecties.

Amputatie van de onderste ledematen

Een toename in amputaties van de onderste ledematen (voornamelijk van de tenen) is waargenomen in lopende lange-termijn klinische studies 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.

Verhoogd hematocriet

Er werd toename van hematocriet waargenomen bij behandeling met empagliflozine (zie rubriek 4.8).

Ouderen

Het effect van empagliflozine op glucose-excretie in de urine wordt in verband gebracht met osmotische diurese, wat de hydratatiestatus kan beïnvloeden. Patiënten van 75 jaar en ouder kunnen een verhoogd risico op volumedepletie hebben. Daarom dient speciale aandacht gegeven te worden aan hun vochtinname in het geval van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die tot volumedepletie kunnen leiden (bv. diuretica, ACE-remmers). Therapeutische ervaring bij patiënten van 85 jaar en ouder is beperkt. Starten van therapie wordt niet aanbevolen bij deze patiënten (zie rubriek 4.2).

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. In de EMPA-REG OUTCOME studie was 10,1% van de patiënten bekend met hartfalen op baseline. De afname van cardiovasculaire dood bij deze patiënten kwam overeen met de gehele studiepopulatie.

Laboratoriumbepalingen urine

Door het werkingsmechanisme van het middel zullen patiënten die Synjardy innemen, positief testen op glucose in de urine.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

Empagliflozine

Farmacodynamische interacties

Diuretica

Omdat Synjardy empagliflozine bevat, kan het bijdragen aan het diuretisch effect van thiazide- en lisdiuretica en kan het risico van uitdroging en hypotensie verhogen (zie rubriek 4.4).

Insuline en insulinesecretagogenen

Insuline en insulinesecretagogenen, zoals sulfonyleureumderivaten, kunnen het risico op hypoglykemie verhogen. Een lagere dosis insuline of insulinesecretagogene 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 toename met 26% van de piekplasmaconcentratie (C_{max}) van empagliflozine en een toename met 53% 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 toename met 75% van de C_{max} en een toename met 35% 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 enkel 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

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 geneesmiddelen die P-gp-substraten zijn. Gelijktijdige toediening van digoxine, een P-gp-substraat, met empagliflozine resulteerde in een toename met 6% van de AUC en een toename met 14% 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 als OAT3, OATP1B1 en OATP1B3 en daarom worden geneesmiddeleninteracties met substraten van deze opnametransporters onwaarschijnlijk geacht.

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

Metformine

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

Alcohol

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

Kationische geneesmiddelen

Kationische stoffen die door uitscheiding via de niertubuli worden geëlimineerd (bv. cimetidine), kunnen reageren met metformine doordat ze concurreren om gemeenschappelijke transportsystemen van de niertubuli.

Joodhoudende contrastmiddelen

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

Combinatie die voorzorgen voor gebruik vereist

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

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

Insuline en insulinesecretagogenen

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

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

Borstvoeding

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

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In totaal werden 12245 patiënten met diabetes type 2 in klinische studies behandeld om de veiligheid van empagliflozine als aanvulling op metformine te evalueren, van wie 8199 patiënten met empagliflozine als aanvulling op metformine werden behandeld, alleen of als aanvulling op een sulfonylureumderivaat, pioglitazon of insuline.

Placebogecontroleerde, dubbelblinde studies van 18 tot 24 weken blootstelling omvatten 3456 patiënten, van wie er 1271 werden behandeld met empagliflozine 10 mg als aanvulling op metformine en 1259 met empagliflozine 25 mg als aanvulling op metformine. De vaakst gemelde bijwerkingen in klinisch onderzoek waren hypoglykemie in combinatie met insuline en/of sulfonylureumderivaat, urineweginfectie, genitale infectie en vaker plassen (zie beschrijving van geselecteerde bijwerkingen). In klinisch onderzoek met empagliflozine als aanvulling op metformine

werden in vergelijking met de bijwerkingen van de afzonderlijke componenten geen verdere bijwerkingen geïdentificeerd.

Bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen worden gerangschikt per absolute frequentie. Frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), 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 2: Bijwerkingen gemeld in placebogecontroleerde studies

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>		Vaginale candidiasis, vulvovaginitis, balanitis en andere genitale infecties ^{1,2} Urineweg-infectie ^{1,2}			
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Hypoglykemie (wanneer gebruikt met sulfonyleureum-derivaat of insuline) ¹	Dorst ²		Diabetische keto-acidose ^{a,b}	Lactaatacidose ³ Vitamine B12 deficiëntie ^{3,4}
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>		Smaakstoornissen ³			
<i>Bloedvataandoeningen</i>			Volume-depletie ^{1,2}		
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Gastro-intestinale symptomen ^{3,5}				
<i>Lever- en galaandoeningen</i>					Afwijkende leverfunctiewaarden ³ Hepatitis ³
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>		Pruritis (gegeneraliseerd) ^{2,3}			Erythema ³ Urticaria ³
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>		Vaker plassen ^{1,2}	Dysurie ²		
<i>Onderzoeken</i>		Serum lipiden verhoogd ^{2,c}	Bloed-creatinine verhoogd/ glomerulaire filtratiesnelheid verlaagd ¹ Hematocriet verhoogd ^{2,d}		

¹ Zie de paragrafen hieronder voor aanvullende informatie

² Geïdentificeerde bijwerkingen van empagliflozine als monotherapie

³ Geïdentificeerde bijwerkingen van metformine als monotherapie

⁴ Langetermijnbehandeling met metformine is in verband gebracht met een afname in vitamine B12-absorptie, wat zeer zelden kan resulteren in klinisch significante vitamine B12-deficiëntie (bv. megaloblastaire anemie)

⁵ Gastro-intestinale symptomen zoals misselijkheid, overgeven, diarree, buikpijn en gebrek aan eetlust treden het vaakst op tijdens de start van de behandeling en verdwijnen in de meeste gevallen spontaan.

^a op basis van gegevens die zijn verkregen uit postmarketingervaring

^b zie rubriek 4.4

^c gemiddelde procentuele toenames vanaf baseline voor respectievelijk empagliflozine 10 mg en 25 mg versus placebo waren: totaal cholesterol 5,0% en 5,2% versus 3,7%; HDL-cholesterol 4,6% en 2,7% versus -0,5%; LDL-cholesterol 9,1% en 8,7% versus 7,8%; triglycerides 5,4% en 10,8% versus 12,1%.

^d gemiddelde hematocrietveranderingen vanaf baseline waren 3,6% en 4,0% voor respectievelijk empagliflozine 10 mg en 25 mg, vergeleken met 0% voor placebo. In de EMPA-REG Outcome studie keerden hematocrietwaarden terug richting baselinewaarden na een follow-up periode van 30 dagen na stoppen van de behandeling.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hypoglykemie

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

Ernstige hypoglykemie (gebeurtenissen die hulp vereisen)

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

Urineweginfectie

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

Vaginale candidiasis, vulvovaginitis, balanitis en andere genitale infecties

Vaginale candidiasis, vulvovaginitis, balanitis en andere genitale infecties werden bij patiënten behandeld met metformine die empagliflozine 10 mg (4,0%) en empagliflozine 25 mg (3,9%) kregen,

vaker gemeld dan met placebo (1,3%) en werden vaker gemeld bij vrouwen behandeld met empagliflozine dan met placebo. Het verschil in frequentie was minder uitgesproken bij mannen. De genitale infecties waren licht en matig ernstig in intensiteit, geen enkele was ernstig in intensiteit.

Vaker plassen

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

Volumedepletie

De totale frequentie van volumedepletie (met inbegrip van de vooraf gedefinieerde termen verlaagde bloeddruk (ambulant), verlaagde systolische bloeddruk, dehydratie, hypotensie, hypovolemie, orthostatische hypotensie en syncope) was laag bij patiënten behandeld met metformine die empagliflozine kregen: 0,6% voor empagliflozine 10 mg, 0,3% voor empagliflozine 25 mg en 0,1% voor placebo. Het effect van empagliflozine op glucose-excretie in de urine is geassocieerd met osmotische diurese, wat de hydratatiestatus van patiënten van 75 jaar en ouder zou kunnen beïnvloeden. Bij patiënten van ≥ 75 jaar zijn volumedepletievoorvallen gemeld bij één patiënt behandeld met empagliflozine 25 mg als aanvullende therapie op metformine.

Bloedcreatinine verhoogd /glomerulaire filtratiesnelheid verlaagd

De totale frequentie van patiënten met verhoogd bloedcreatinine en verlaagde glomerulaire filtratiesnelheid was gelijk voor empagliflozine en placebo als aanvulling op metformine (bloedcreatinine verhoogd: empagliflozine 10 mg 0,5%, empagliflozine 25 mg 0,1%, placebo 0,4%; glomerulaire filtratiesnelheid verlaagd: empagliflozine 10 mg 0,1%, empagliflozine 25 mg 0%, placebo 0,2%). Aanvankelijke stijgingen van creatinine en aanvankelijke dalingen van geschatte glomerulaire filtratiesnelheden bij patiënten behandeld met empagliflozine als aanvullende therapie bij metformine waren over het algemeen voorbijgaand bij voortgezette behandeling of reversibel na staken van de behandeling met het geneesmiddel.

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

Empagliflozine

In gecontroleerde klinische studies werd met 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 aangetoond. 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.

Metformine

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

Behandeling

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

Empagliflozine

Empagliflozine is een reversibele, zeer sterke (IC_{50} van 1,3 nmol) en selectieve competitieve remmer van SGLT-2. Empagliflozine remt geen andere glucosetransporters die belangrijk zijn voor glucosetransport naar de perifere weefsels en is 5000 maal selectiever voor SGLT-2 dan voor SGLT-1, de belangrijkste transporter verantwoordelijk voor glucoseabsorptie in de darm. SGLT-2 wordt in hoge mate tot expressie gebracht in de nieren, terwijl expressie in andere weefsels afwezig is of zeer laag. Het is als de belangrijkste transporter verantwoordelijk 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 de bloedglucoseregulatie bij patiënten met diabetes type 2 door vermindering van de renale glucosereabsorptie. De hoeveelheid glucose die door de nieren via glycosurie wordt verwijderd, is afhankelijk van de bloedglucoseconcentratie en GFR. Remming van SGLT-2 bij patiënten met diabetes type 2 en hyperglykemie leidt tot overmatige glucose-excretie in de urine. Daarnaast verhoogt het gebruik van empagliflozine de excretie van natrium wat leidt tot osmotische diurese en vermindert intravasculair volume.

Bij patiënten met diabetes type 2 nam de urinaire glucose-excretie toe direct na de eerste dosis empagliflozine en deze hield aan gedurende het toedieningsinterval van 24 uur. Verhoogde urinaire glucose-excretie bleef gehandhaafd aan het eind van de 4 weken durende behandelingsperiode met een gemiddelde van ongeveer 78 g/dag met empagliflozine 25 mg. Verhoogde urinaire glucose-excretie resulteerde in een onmiddellijke verlaging van 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 de bètacelfunctie en de insulineroute en dit draagt bij aan een laag risico op hypoglykemie. Er werd verbetering van surrogaatmarkers van de bètacelfunctie met inbegrip van Homeostasis Model Assessment- β (HOMA- β) waargenomen. Bovendien brengt urinaire glucose-excretie calorieverlies teweeg, gepaard gaand met verlies van lichaamsvet en verlaging van lichaamsgewicht. De glucosurie die wordt waargenomen met empagliflozine gaat gepaard met lichte diurese die kan bijdragen aan duurzame en matige verlaging van de bloeddruk. De glucosurie, natriurese en osmotische diurese die worden waargenomen met empagliflozine kunnen bijdragen tot de verbetering van cardiovasculaire resultaten.

Metformine

Metformine, een biguanide met bloedglucoseverlagend effect, verlaagt zowel de basale als de postprandiale plasmagluconespiegel. Het heeft geen stimulerend effect op de insulineafschiding en veroorzaakt dus geen hypoglykemie.

Metformine heeft drie werkingsmechanismen:

- vermindering van de glucoseproductie in de lever door remming van de gluconeogenese en glycogenolyse,
- in de spieren een verhoging van de insulinegevoeligheid, waardoor de perifere glucoseopname en het glucoseverbruik toenemen,
- en vertraging van de glucoseabsorptie in de darmen.

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

De glycemische werkzaamheid en cardiovasculaire resultaten zijn onderzocht bij een totaal van 10.366 patiënten met diabetes type 2 die behandeld werden in 9 dubbelblinde, placebo- of actief-gecontroleerde klinische studies met een duur van minimaal 24 weken, van wie 2950 patiënten empagliflozine 10 mg en 3701 patiënten empagliflozine 25 mg kregen als aanvullende therapie op metformine. Van hen werden respectievelijk 266 of 264 patiënten behandeld met empagliflozine 10 mg of 25 mg als aanvullende therapie op metformine plus insuline.

Behandeling met empagliflozine in combinatie met metformine met of zonder andere antidiabetische geneesmiddelen (pioglitazon, een sulfonyleureumderivaat, DPP-4-remmers en insuline) leidde tot klinisch relevante verbeteringen van HbA1c, nuchtere plasmagluconespiegel (FPG), lichaamsgewicht en systolische en diastolische bloeddruk. Toediening van empagliflozine 25 mg resulteerde in een hoger aantal patiënten dat de HbA1c-target van minder dan 7% bereikte en minder patiënten hadden glykemische noodmedicatie nodig vergeleken met empagliflozine 10 mg en placebo. Bij patiënten van 75 jaar en ouder werden numeriek lagere afnames van HbA1c waargenomen met empagliflozinebehandeling. Een hogere baseline-HbA1c ging gepaard met een grotere afname in HbA1c. Daarnaast verminderde empagliflozine als aanvulling op standaard ondersteunende behandeling de cardiovasculaire mortaliteit bij patiënten met diabetes type 2 en vastgestelde cardiovasculaire ziekte.

Empagliflozine als aanvulling op metformine, sulfonyleureumderivaat, pioglitazon

Empagliflozine als aanvulling op metformine, metformine en een sulfonyleureumderivaat, of pioglitazon en 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 studies bleven afnames van HbA1c, lichaamsgewicht en bloeddruk gehandhaafd tot aan week 76.

Tabel 3: Werkzaamheidsresultaten van 24 weken durende, placebogecontroleerde studies

Aanvulling op metforminetherapie^a			
	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)
Aanvulling op metformine- en een sulfonylureumderivaattherapie^a			
	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)

Aanvulling op pioglitazon + metforminetherapie^b			
	Placebo	Empagliflozine	
		10 mg	25 mg
N	124	125	127
HbA1c (%)			
Baseline (gemiddelde)	8,15	8,07	8,10
Verandering vanaf baseline ¹	-0,11	-0,55	-0,70
Verschil met placebo ¹ (97,5%-BI)		-0,45* (-0,69; -0,21)	-0,60* (-0,83; -0,36)
N	118	116	123
Patiënten (%) die een HbA1c < 7% bereikten met een baseline-HbA1c ≥ 7%²			
	8,5	22,4	28,5
N	124	125	127
Lichaamsgewicht (kg)			
Baseline (gemiddelde)	79,45	79,44	80,98
Verandering vanaf baseline ¹	0,40	-1,74	-1,59
Verschil met placebo ¹ (97,5%-BI)		-2,14* (-2,93; -1,35)	-2,00* (-2,78; -1,21)
N	124	125	127
SBD (mmHg)^{2,3}			
Baseline (gemiddelde)	125,5	126,3	126,3
Verandering vanaf baseline ¹	0,8	-3,5	-3,3
Verschil met placebo ¹ (95%-BI)		-4,2** (-6,94; -1,53)	-4,1** (-6,76; -1,37)

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

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

¹ Gemiddelde gecorrigeerd voor baselinewaarde

² Niet geëvalueerd op statistische significantie als onderdeel van de sequentiële bevestigende testprocedure

³ LOCF, waarden na antihypertensieve redding geschrapt

* p-waarde < 0,0001

** p-waarde < 0,01

Empagliflozine in combinatie met metformine in geneesmiddelnatieve patiënten

Er is een studie met factoriële opzet van 24 weken uitgevoerd ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van empagliflozine bij geneesmiddelnatieve patiënten. Behandeling met empagliflozine in combinatie met metformine (5 mg en 500 mg; 5 mg en 1000 mg; 12,5 mg en 500 mg en 12,5 mg en 1000 mg tweemaal daags) 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 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	Geen Met	+ Met 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	Geen Met	1000 mg	2000 mg
N	169	171	172	170	170	167	171	170
HbA1c (%)								
Baseline (gemiddeld)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Wijziging t.o.v. baseline ¹	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Vergelijking vs. empa (95% BI) ¹	-0,63* (-0,86, -0,40)	-0,72* (-0,96, -0,49)		-0,57* (-0,81, -0,34)	-0,72* (-0,95, -0,48)			
Vergelijking vs. met (95% BI) ¹	-0,79* (-1,03, -0,56)	-0,33* (-0,56, -0,09)		-0,75* (-0,98, -0,51)	-0,33* (-0,56, -0,10)			

Met = metformine; empa = empagliflozine

¹ gemiddelde gecorrigeerd voor baselinewaarde

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

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

^c Toegediend in twee gelijk verdeelde doses per dag

*p<0,0062 voor HbA1c

Empagliflozine bij patiënten die onvoldoende adequaat reageren op metformine en linagliptine

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

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

Aanvullende therapie op metformine en linagliptine 5 mg			
	Placebo⁵	Empagliflozine⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Baseline (gemiddelde)	7,96	7,97	7,97
Wijziging t.o.v. baseline ¹	0,14	-0,65	-0,56
Verschil met placebo (95% BI)		-0,79* (-1,02, -0,55)	-0,70* (-0,93, -0,46)
N	100	100	107
Patiënten (%) die een 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 t.o.v. baseline ¹	-0,3	-3,1	-2,5
Verschil met placebo (95% BI)		-2,8* (-3,5, -2,1)	-2,2* (-2,9, -1,5)
N	106	109	110
SBD (mmHg)⁴			
Baseline (gemiddelde)	130,1	130,4	131,0
Wijziging t.o.v. baseline ¹	-1,7	-3,0	-4,3
Verschil met placebo (95% BI)		-1,3 (-4,2, 1,7)	-2,6 (-5,5, 0,4)

¹ Gemiddelde gecorrigeerd voor baselinewaarde.

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

³ MMRM model voor FAS (OC) omvatte baseline HbA1c, baseline eGFR (MDRD), geografische regio, bezoek, behandeling en behandeling per bezoek interactie. Voor gewicht was baseline-gewicht 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-groepen kregen empagliflozine 10 mg of 25 mg en linagliptine 5 mg toegevoegd aan metformine.

* p-waarde < 0,0001.

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

Empagliflozine 24-maandgegevens, als aanvulling op metformine in vergelijking met glibepride

In een studie waarbij de werkzaamheid en veiligheid van empagliflozine 25 mg werd vergeleken met glibepride (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 6) en een klinisch relevante afname van FPG vergeleken met glibepride. 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 glibepride (2,5% voor empagliflozine, 24,2% voor glibepride, 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)³		
Baseline (gemiddelde)	133,4	133,5
Verandering vanaf baseline ¹	-3,1	2,5
Verschil met glimepiride ¹ (97,5%-BI)	-5,6** (-7,0; -4,2)	

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

^b Tot maximaal 4 mg glimepiride

¹ Gemiddelde gecorrigeerd voor baselinewaarde

² Niet geëvalueerd op statistische significantie als onderdeel van de sequentiële bevestigende testprocedure

³ LOCF, waarden na antihypertensieve redding geschrapt

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

** p-waarde < 0,0001

Aanvulling op insulinetherapie

Empagliflozine als aanvulling op meermaal daags insuline

De werkzaamheid en veiligheid van empagliflozine als aanvulling op meermaal daags insuline met gelijktijdige metforminetherapie werden geëvalueerd in een dubbelblinde, placebocontroleerde 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 7).

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

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

	Placebo	Empagliflozine	
		10 mg	25 mg
N	135	128	137
HbA1c (%) in week 18^a			
Baseline (gemiddelde)	8,29	8,42	8,29
Verandering vanaf baseline ¹	-0,58	-0,99	-1,03
Vershil met placebo ¹ (97,5%-BI)		-0,41* (-0,61; -0,21)	-0,45* (-0,65; -0,25)
N	86	84	87
HbA1c (%) in week 52^b			
Baseline (gemiddelde)	8,26	8,43	8,38
Verandering vanaf baseline ¹	-0,86	-1,23	-1,31
Vershil met placebo ¹ (97,5%-BI)		-0,37** (-0,67; -0,08)	-0,45* (-0,74; -0,16)
N	84	84	87
Patiënten (%) die een HbA1c < 7% bereikten met een baseline-HbA1c ≥ 7% in week 52^{b, 2}	27,4	41,7	48,3
N	86	83	86
Insulinedosis (IE/dag) in week 52^{b, 3}			
Baseline (gemiddelde)	91,01	91,77	90,22
Verandering vanaf baseline ¹	12,84	0,22	-2,25
Vershil met placebo ¹ (97,5%-BI)		-12,61** (-21,43; -3,80)	-15,09** (-23,79; -6,40)
N	86	84	87
Lichaamsgewicht (kg) in week 52^b			
Baseline (gemiddelde)	97,78	98,86	94,93
Verandering vanaf baseline ¹	0,42	-2,47	-1,94
Vershil met placebo ¹ (97,5%-BI)		-2,89* (-4,29; -1,49)	-2,37* (-3,75; -0,98)

^a Subgroepanalyse voor patiënten met additionele achtergrond van metformine (FAS, LOCF)

^b Subgroepanalyse voor patiënten met additionele achtergrond van metformine (PPS-voltooiers, LOCF)

¹ Gemiddelde gecorrigeerd voor baselinewaarde

² Niet geëvalueerd op statistische significantie als onderdeel van de sequentiële bevestigende testprocedure

³ Week 19-40: behandelregime met aanpassing van de insulinedosis om vooraf gedefinieerde glucosedoelwaarden te bereiken (preprandiaal < 100 mg/dl (5,5 mmol/l), postprandiaal < 140 mg/dl (7,8 mmol/l))

* p-waarde ≤ 0,0005

** p-waarde < 0,005

Empagliflozine als aanvulling op basale insuline

De werkzaamheid en veiligheid van empagliflozine als aanvulling op basale insuline met gelijktijdige metforminetherapie werd geëvalueerd in een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie van

78 weken. Tijdens de eerste 18 weken werd de insulinedosis stabiel gehouden, maar deze werd aangepast om een FPG van < 110 mg/dl te bereiken in de volgende 60 weken.

In week 18 leverde empagliflozine een statistisch significante verbetering van HbA1c. Een groter gedeelte van de patiënten behandeld met empagliflozine en met een baseline-HbA1c $\geq 7,0\%$ bereikte een doel-HbA1c van < 7% vergeleken met placebo (tabel 8).

In week 78 was de afname van HbA1c en het insulinesparende effect van empagliflozine behouden. Bovendien resulteerde empagliflozine in een afname van FPG, lichaamsgewicht en bloeddruk.

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

	Placebo	Empagliflozine 10 mg	Empagliflozine 25 mg
N	96	107	99
HbA1c (%) in week 18			
Baseline (gemiddelde)	8,02	8,21	8,35
Verandering vanaf baseline ¹	-0,09	-0,62	-0,72
Verskil met placebo ¹ (97,5%-BI)		-0,54* (-0,77; -0,30)	-0,63* (-0,88; -0,39)
N	89	105	94
HbA1c (%) in week 78			
Baseline (gemiddelde)	8,03	8,24	8,29
Verandering vanaf baseline ¹	-0,08	-0,42	-0,71
Verskil met placebo ¹ (97,5%-BI)		-0,34** (-0,64; -0,05)	-0,63* (-0,93; -0,33)
N	89	105	94
Basale insulinedosis (IE/dag) in week 78			
Baseline (gemiddelde)	49,61	47,25	49,37
Verandering vanaf baseline ¹	4,14	-2,07	-0,28
Verskil met placebo ¹ (97,5%-BI)		-6,21** (-11,81; -0,61)	-4,42 (-10,18; 1,34)

^a Subgroepanalyse van volledige analyseset (*full analysis set*, FAS) voor patiënten met additionele achtergrond van metformine – Voltooiers met gebruikmaking van *last observation carried forward* (LOCF) voorafgaand aan glykemische noodmedicatie

¹ gemiddelde gecorrigeerd voor baselinewaarde

* p-waarde < 0,0001

** p-waarde $\leq 0,025$

Empagliflozine en linagliptine als aanvullende therapie bij metformine

In een dubbelblinde studie bij patiënten met inadequate bloedglucoseregulatie leverde 24 weken behandeling met beide doses van empagliflozine plus linagliptine als aanvulling op metforminetherapie statistisch significante ($p < 0,0001$) afnames van HbA1c (verandering vanaf baseline van -1,08% voor empagliflozine 10 mg plus linagliptine 5 mg, -1,19% voor empagliflozine 25 mg plus linagliptine 5 mg, -0,70% voor linagliptine 5 mg). In vergelijking met linagliptine 5 mg leverden beide doses van empagliflozine plus linagliptine 5 mg statistisch significante afnames van FPG en bloeddruk. Beide doses leverden vergelijkbare statistisch significante dalingen van lichaamsgewicht uitgedrukt als kg en percentage van verandering. Een groter gedeelte van de patiënten met een baseline-HbA1c $\geq 7,0\%$ en behandeld met empagliflozine plus linagliptine bereikte een doel-HbA1c van < 7% in vergelijking met linagliptine 5 mg. Klinisch betekenisvolle afnames van HbA1c werden gedurende 52 weken gehandhaafd.

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

De werkzaamheid en veiligheid van empagliflozine tweemaal per dag versus eenmaal per dag (dagdosis van 10 mg en 20 mg) als aanvullende therapie bij patiënten met een voldoende bloedglucoseregulatie op metforminemonotherapie werden beoordeeld in een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van 16 weken. Alle behandelingen met empagliflozine resulteerden

na 16 weken behandeling in significante afnames van HbA1c ten opzichte van baseline (totaal gemiddelde 7,8%) vergeleken met placebo. Doseringsregimes met empagliflozine tweemaal per dag op een achtergrond van metformine leidde tot vergelijkbare afnames van HbA1c versus doseringsregimes van eenmaal per dag met een behandelingsverschil in HbA1c-afnames ten opzichte van baseline met week 16 van -0,02% (95%-BI -0,16; 0,13) voor empagliflozine 5 mg tweemaal per dag versus 10 mg eenmaal per dag, en -0,11% (95%-BI -0,26; 0,03) voor empagliflozine 12,5 mg tweemaal per dag versus 25 mg eenmaal per dag.

Cardiovasculaire resultaten

De dubbelblinde, placebogecontroleerde EMPA-REG OUTCOME studie vergeleek gepoolde doses empagliflozine 10 mg en 25 mg met placebo als aanvulling op standaard behandeling bij patiënten met diabetes type 2 en vastgestelde cardiovasculaire ziekte. In totaal werden 7020 patiënten behandeld (empagliflozine 10 mg: 2345, empagliflozine 25 mg: 2342, placebo: 2333) en gevolgd voor een mediaan van 3,1 jaar. De gemiddelde leeftijd was 63 jaar, de gemiddelde HbA1c was 8,1% en 71,5% was mannelijk. Op baseline werd 74% van de patiënten behandeld met metformine, 48% met insuline en 43% met een sulfonyleureumderivaat. Ongeveer de helft van de patiënten (52,2%) had een eGFR van 60-90 ml/min/1,73 m², 17,8% van 45-60 ml/min/1,73 m² en 7,7% van 30-40 ml/min/1,73 m².

In week 12 werd een aangepaste gemiddelde (SE) verbetering van HbA1c, vergeleken met baseline, van 0,11% (0,02) in de placebogroep, 0,65% (0,02) en 0,71% (0,02) in de empagliflozine 10 en 25 mg groepen waargenomen. Na de eerste 12 weken werd glucoseregulering geoptimaliseerd, onafhankelijk van de experimentele behandeling. Daarom was het effect bij week 94 verminderd met een aangepaste gemiddelde (SE) verbetering van HbA1c van 0,08% (0,02) in de placebogroep, 0,50% (0,02) en 0,55% (0,02) in de empagliflozine 10 en 25 mg groepen.

Empagliflozine was superieur t.o.v. placebo in het verminderen van het primaire gecombineerde eindpunt cardiovasculaire dood, niet-fataal myocardinfact of niet-fatale hersenbloeding. Dit effect werd vooral bepaald door een significante afname in cardiovasculaire dood met een niet-significante verandering in niet-fataal myocardinfact of niet-fatale hersenbloeding. De afname in cardiovasculaire dood was vergelijkbaar tussen empagliflozine 10 mg en 25 mg (figuur 1) en werd bevestigd door een verbeterde algehele overleving (tabel 9).

De werkzaamheid in het voorkomen van cardiovasculaire mortaliteit kon niet goed worden vastgesteld voor gebruikers van DPP-4 remmers of negroïde patiënten omdat het aantal patiënten in deze groepen in de EMPA-REG OUTCOME studie beperkt was.

Tabel 9: Behandeldeffect voor het primaire samengestelde eindpunt, zijn onderdelen en mortaliteit^a

	Placebo	Empagliflozine ^b
N	2333	4687
Tijd tot eerste gebeurtenis voor CV dood, niet-fataal MI of niet-fatale hersenbloeding N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Hazard ratio vs. placebo (95,02% BI) [*]		0,86 (0,74, 0,99)
p-waarde voor superioriteit		0,0382
CV Dood N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Hazard ratio vs. placebo (95% BI)		0,62 (0,49, 0,77)
p-waarde		<0,0001
Niet-fataal MI N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Hazard ratio vs. placebo (95% BI)		0,87 (0,70, 1,09)
p-waarde		0,2189
Niet-fatale hersenbloeding N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Hazard ratio vs. placebo (95% BI)		1,24 (0,92, 1,67)
p-waarde		0,1638
Mortaliteit-alle oorzaken N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Hazard ratio vs. placebo (95% BI)		0,68 (0,57, 0,82)
p-waarde		<0,0001
Niet-CV mortaliteit N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Hazard ratio vs. placebo (95% BI)		0,84 (0,60, 1,16)

CV = cardiovasculair, MI = myocardinfarct

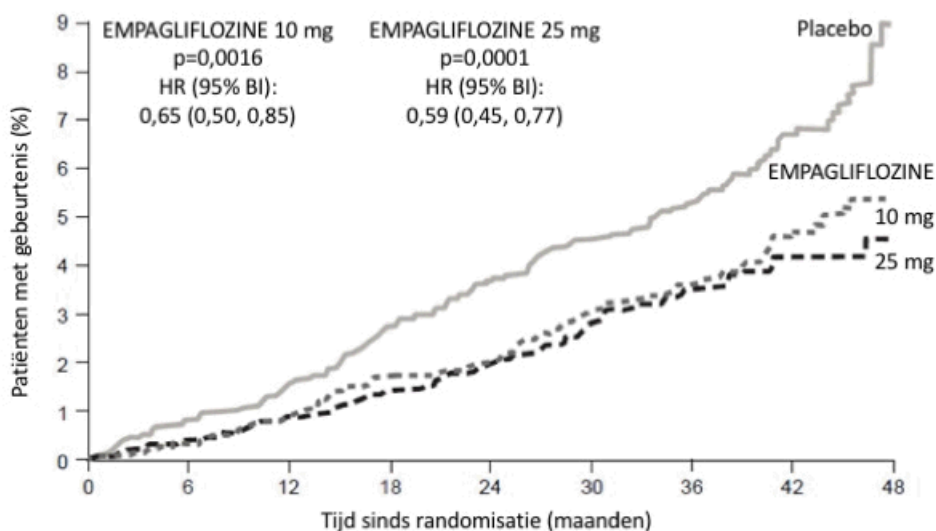
^a Behandelde deel (Treated Set, TS), dwz. patiënten die ten minste één dosis van het onderzochte geneesmiddel hebben ingenomen

^b Gepoolde doses empagliflozine 10 mg en 25 mg

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

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

Individuele Empagliflozine Dosis versus Placebo



Nr. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
EMPAGLIFLOZINE 10 mg	2345	2327	2305	2274	2055	1542	1303	847	201
EMPAGLIFLOZINE 25 mg	2342	2324	2303	2282	2073	1537	1314	875	213
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

Glucose 2 uur na de maaltijd

Behandeling met empagliflozine als aanvulling op metformine of metformine plus een sulfonylureumderivaat resulteerde in een klinisch betekenisvolle verbetering van glucose 2 uur postprandiaal (maaltijdtoerantietest) na 24 weken (aanvulling op metformine placebo: +5,9 mg/dl, empagliflozine 10 mg: -46,0 mg/dl, empagliflozine 25 mg: -44,6 mg/dl, aanvulling op metformine plus een sulfonylureumderivaat, placebo: -2,3 mg/dl, empagliflozine 10 mg: -35,7 mg/dl, empagliflozine 25 mg: -36,6 mg/dl).

Patiënten met een baseline-HbA1c \geq 9%

In een vooraf gespecificeerde analyse van patiënten met een baseline-HbA1c \geq 9,0% resulteerde behandeling met empagliflozine 10 mg of 25 mg als aanvulling op metformine in statistisch significante afnames van HbA1c in week 24 (gecorrigeerde gemiddelde verandering ten opzichte van baseline van -1,49% voor empagliflozine 25 mg, -1,40% voor empagliflozine 10 mg en -0,44% voor placebo).

Lichaamsgewicht

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

Bloeddruk

De werkzaamheid en veiligheid van empagliflozine werden beoordeeld in een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie van 12 weken bij patiënten met diabetes type 2 en hoge bloeddruk met verschillende antidiabetische en maximaal 2 antihypertensieve therapieën. Behandeling met empagliflozine eenmaal daags resulteerde in statistisch significante verbetering van HbA1c en gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk over 24 uur zoals bepaald door ambulante bloeddrukmeting (tabel 10). Behandeling met empagliflozine leverde afnames op in bevestigde SBD en DBD.

Tabel 10: Werkzaamheidsresultaten na 12 weken in een placebogecontroleerde studie van empagliflozine bij patiënten met diabetes type 2 met niet onder controle gebrachte bloeddruk^a

	Placebo	Empagliflozine	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) in week 12¹			
Baseline (gemiddelde)	7,90	7,87	7,92
Verandering vanaf baseline ²	0,03	-0,59	-0,62
Vershil met placebo ¹ (95%-BI) ²		-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 vanaf 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 vanaf 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 (*full analysis set*, 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 (68% van alle patiënten kreeg een achtergrondbehandeling met metformine) in een verlaging van de systolische bloeddruk (empagliflozine 10 mg: -3,9 mm Hg, empagliflozine 25 mg: -4,3 mm Hg) in vergelijking met placebo (-0,5 mm Hg) en van de diastolische bloeddruk (empagliflozine 10 mg: -1,8 mm Hg, empagliflozine 25 mg: -2,0 mm Hg) in vergelijking met placebo (-0,5 mm Hg) in week 24 die gehandhaafd bleef tot week 52.

Metformine

Het prospectieve gerandomiseerde onderzoek (UKPDS) heeft het gunstige effect op de lange termijn van intensieve bloedglucoseregulatie in diabetes type 2 vastgesteld. Analyse van de resultaten voor patiënten met overgewicht behandeld met metformine na het mislukken van alleen dieet liet het volgende zien:

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

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

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Synjardy

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

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

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

Empagliflozine

Absorptie

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

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

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

Distributie

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

Biotransformatie

Er werden geen belangrijke metabolieten van empagliflozine aangetroffen in menselijk plasma, zoals gedefinieerd door ten minste 10% van totaal geneesmiddelgerelateerd materiaal, en de meest voorkomende metabolieten waren drie glucuronideconjugaten (2-, 3- en 6-O-glucuronide). *In-vitro*-studies suggereren dat de primaire route van metabolisme van empagliflozine bij de mens glucuronidering door de uridine-5'-difosfoglucuronosyltransferases UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 en UGT1A9 is.

Eliminatie

Op basis van de 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 toediening werden plateauplasmaconcentraties van empagliflozine bij de vijfde dosis bereikt. In overeenstemming met de halfwaardetijd werd met betrekking tot de plasma-AUC tijdens de plateau fase tot 22% accumulatie waargenomen. Na toediening van een orale dosis [14 C]-empagliflozineoplossing aan gezonde vrijwilligers werd ongeveer 96% van de geneesmiddelgerelateerde radioactiviteit geëlimineerd in de feces (41%) of de urine (54%). Het merendeel van de geneesmiddelgerelateerde radioactiviteit teruggevonden in de feces was onveranderd oorspronkelijk geneesmiddel en in de urine was ongeveer de helft van de geneesmiddelgerelateerde radioactiviteit uitgescheiden onveranderd oorspronkelijk geneesmiddel.

Speciale patiëntengroepen

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte, matig ernstige of ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 - < 90 ml/min) en patiënten met nierfalen/terminale nierziekte steeg de AUC van empagliflozine met respectievelijk ongeveer 18%, 20%, 66% en 48% in vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie. Piekplasmaspiegels van empagliflozine waren vergelijkbaar bij patiënten met matig ernstige nierinsufficiëntie en nierfalen/terminale nierziekte in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie. Piekplasmaspiegels van empagliflozine waren ruwweg 20% hoger bij patiënten met lichte en ernstige nierinsufficiëntie in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie. De populatiefarmacokinetische analyse toonde aan dat de schijnbare klaring van empagliflozine daalde met een afname van de creatinineklaring leidend tot een toename van de blootstelling aan het geneesmiddel.

Leverinsufficiëntie

Bij proefpersonen met lichte, matig ernstige 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)

Afgaand op de populatiefarmacokinetische analyse had de body mass index (BMI) 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

Afgaand 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 BMI van 25 kg/m² in vergelijking met niet-Aziaten met een BMI van 25 kg/m².

Ouderen

Afgaand 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.

Metformine

Absorptie

Na een orale dosis van metformine wordt de t_{max} in 2,5 uur bereikt. Absolute biologische beschikbaarheid van een metforminehydrochloridetabiet van 500 mg of 850 mg bedraagt ongeveer 50-60% bij gezonde proefpersonen. Na een orale dosis was de niet-geabsorbeerde fractie teruggevonden in de feces 20-30%. Na orale toediening is metformineabsorptie verzadigbaar en onvolledig. Het wordt aangenomen dat de farmacokinetiek van metformineabsorptie niet-lineair is. Bij de aanbevolen metforminedoses en doseringsschema's wordt de plateaufase van de plasmaconcentratie binnen 24 tot 48 uur bereikt en deze bedraagt gewoonlijk minder dan 1 microgram/ml. In gecontroleerd klinisch onderzoek werd de maximale metformineplasmaspiegel (C_{max}) niet hoger dan 5 microgram/ml, zelfs niet bij maximale doses.

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

Distributie

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

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

Speciale patiëntengroepen

Pediatrische patiënten

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Empagliflozine en metformine

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

Een onderzoek naar embryofoetale ontwikkeling bij drachtige ratten duidde niet op een teratogeen effect dat kon worden toegeschreven aan de gelijktijdige toediening van empagliflozine en metformine bij blootstellingen van ongeveer 14 maal de klinische AUC-blootstelling van empagliflozine geassocieerd met de hoogste dosis, en 4 maal de klinische AUC-blootstelling van metformine geassocieerd met de dosis van 2000 mg.

Empagliflozine

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

In langetermijntoxiciteitsstudies bij knaagdieren en honden werden symptomen van toxiciteit waargenomen bij blootstellingen hoger 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 weke delen en vasculaire weefsels. Microscopisch bewijs van de effecten van overmatige farmacologie op de nieren waargenomen bij sommige soorten omvatte dilatatie van de tubuli en mineralisatie in 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 leidde empagliflozine niet tot 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 interstitieelceltumoren 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 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 kromme botten in de ledematen bij ratten en toegenomen embryofetaal verlies bij konijnen.

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

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

Metformine

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Synjardy 5 mg/850 mg filmomhulde tabletten en Synjardy 5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern

Maïszetmeel

Copovidon (K-waarde nominaal 28)

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Filmlaag

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

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmomhulde tabletten en Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten Tabletkern

Maïszetmeel
Copovidon (K-waarde nominaal 28)
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Filmlaag

Hypromellose
Macrogol 400
Titaandioxide (E171)
Talk
IJzeroxide zwart (E172)
IJzeroxide rood (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/PVDC/aluminium eenheidsdosisblisterverpakkingen.
Verpakkingsgrootten van 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 en 100 x 1 filmomhulde tabletten en multiverpakkingen met 120 (2 verpakkingen van 60 x 1), 180 (2 verpakkingen van 90 x 1) en 200 (2 verpakkingen van 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

Synjardy 5 mg/850 mg filmomhulde tabletten

EU/1/15/1003/001
EU/1/15/1003/002
EU/1/15/1003/003
EU/1/15/1003/004
EU/1/15/1003/005
EU/1/15/1003/037
EU/1/15/1003/006
EU/1/15/1003/007
EU/1/15/1003/008
EU/1/15/1003/009

Synjardy 5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten

EU/1/15/1003/010
EU/1/15/1003/011
EU/1/15/1003/012
EU/1/15/1003/013
EU/1/15/1003/014
EU/1/15/1003/038
EU/1/15/1003/015
EU/1/15/1003/016
EU/1/15/1003/017
EU/1/15/1003/018

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmomhulde tabletten

EU/1/15/1003/019
EU/1/15/1003/020
EU/1/15/1003/021
EU/1/15/1003/022
EU/1/15/1003/023
EU/1/15/1003/039
EU/1/15/1003/024
EU/1/15/1003/025
EU/1/15/1003/026
EU/1/15/1003/027

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten

EU/1/15/1003/028
EU/1/15/1003/029
EU/1/15/1003/030
EU/1/15/1003/031
EU/1/15/1003/032
EU/1/15/1003/040
EU/1/15/1003/033
EU/1/15/1003/034
EU/1/15/1003/035
EU/1/15/1003/036

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 mei 2015

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

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19400
Griekenland

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

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

- Periodieke veiligheidsverslagen

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

Synjardy 5 mg/850 mg filmomhulde tabletten
empagliflozine/metforminehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 5 mg empagliflozine en 850 mg metforminehydrochloride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 x 1 filmomhulde tabletten
14 x 1 filmomhulde tabletten
30 x 1 filmomhulde tabletten
56 x 1 filmomhulde tabletten
60 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/1/15/1003/001 10 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1003/002 14 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1003/003 30 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1003/004 56 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1003/005 60 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1003/037 90 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1003/006 100 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Synjardy 5 mg/850 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

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

BLISTERVERPAKKINGEN (geperforeerd)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Synjardy 5 mg/850 mg tabletten
empagliflozine/metformine HCl

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

MULTIVERPAKKING – TUSSENVERPAKKING ZONDER BLUE BOX – 5 mg/850 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Synjardy 5 mg/850 mg filmomhulde tabletten
empagliflozine/metforminehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 5 mg empagliflozine en 850 mg metforminehydrochloride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 x 1 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking, mag niet apart worden verkocht.
90 x 1 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking, mag niet apart worden verkocht.
100 x 1 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking, mag niet apart worden verkocht.

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/1/15/1003/007 120 (2 x 60 x 1) filmomhulde tabletten
EU/1/15/1003/008 180 (2 x 90 x 1) filmomhulde tabletten
EU/1/15/1003/009 200 (2 x 100 x 1) filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Synjardy 5 mg/850 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**ETIKET BUITENWIKKEL OM MULTIVERPAKKINGEN – INCLUSIEF DE BLUE BOX –
5 mg/850 mg**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Synjardy 5 mg/850 mg filmomhulde tabletten
empagliflozine/metforminehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 5 mg empagliflozine en 850 mg metforminehydrochloride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Multiverpakkingen bestaand uit 2 verpakkingen, elk met 60 x 1 filmomhulde tabletten.
Multiverpakkingen bestaand uit 2 verpakkingen, elk met 90 x 1 filmomhulde tabletten.
Multiverpakkingen bestaand uit 2 verpakkingen, elk met 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/1/15/1003/007 120 (2 x 60 x 1) filmomhulde tabletten
EU/1/15/1003/008 180 (2 x 90 x 1) filmomhulde tabletten
EU/1/15/1003/009 200 (2 x 100 x 1) filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Synjardy 5 mg/850 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Synjardy 5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten
empagliflozine/metforminehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 5 mg empagliflozine en 1000 mg metforminehydrochloride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 x 1 filmomhulde tabletten
14 x 1 filmomhulde tabletten
30 x 1 filmomhulde tabletten
56 x 1 filmomhulde tabletten
60 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/1/15/1003/010 10 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1003/011 14 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1003/012 30 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1003/013 56 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1003/014 60 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1003/038 90 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1003/015 100 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Synjardy 5 mg/1000 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

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

BLISTERVERPAKKINGEN (geperforeerd)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Synjardy 5 mg/1000 mg tabletten
empagliflozine/metformine HCl

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

MULTIVERPAKKING – TUSSENVERPAKKING ZONDER BLUE BOX – 5 mg/1000 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Synjardy 5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten
empagliflozine/metforminehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 5 mg empagliflozine en 1000 mg metforminehydrochloride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 x 1 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking, mag niet apart worden verkocht.
90 x 1 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking, mag niet apart worden verkocht.
100 x 1 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking, mag niet apart worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Duitsland

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

EU/1/15/1003/016 120 (2 x 60 x 1) filmomhulde tabletten
EU/1/15/1003/017 180 (2 x 90 x 1) filmomhulde tabletten
EU/1/15/1003/018 200 (2 x 100 x 1) filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Synjardy 5 mg/1000 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**ETIKET BUITENWIKKEL OM MULTIVERPAKKINGEN – INCLUSIEF DE BLUE BOX –
5 mg/1000 mg**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Synjardy 5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten
empagliflozine/metforminehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 5 mg empagliflozine en 1000 mg metforminehydrochloride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Multiverpakkingen bestaand uit 2 verpakkingen, elk met 60 x 1 filmomhulde tabletten.
Multiverpakkingen bestaand uit 2 verpakkingen, elk met 90 x 1 filmomhulde tabletten.
Multiverpakkingen bestaand uit 2 verpakkingen, elk met 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/1/15/1003/016 120 (2 x 60 x 1) filmomhulde tabletten
EU/1/15/1003/017 180 (2 x 90 x 1) filmomhulde tabletten
EU/1/15/1003/018 200 (2 x 100 x 1) filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Synjardy 5 mg/1000 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmomhulde tabletten
empagliflozine/metforminehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 12,5 mg empagliflozine en 850 mg metforminehydrochloride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 x 1 filmomhulde tabletten
14 x 1 filmomhulde tabletten
30 x 1 filmomhulde tabletten
56 x 1 filmomhulde tabletten
60 x 1 filmomhulde tabletten
90 x 1 filmomhulde tabletten
100 x 1 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Duitsland

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

EU/1/15/1003/019 10 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1003/020 14 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1003/021 30 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1003/022 56 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1003/023 60 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1003/039 90 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1003/024 100 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Synjardy 12,5 mg/850 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

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

BLISTERVERPAKKINGEN (geperforeerd)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Synjardy 12,5 mg/850 mg tabletten
empagliflozine/metformine HCl

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

MULTIVERPAKKING – TUSSENVERPAKKING ZONDER BLUE BOX – 12,5 mg/850 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmomhulde tabletten
empagliflozine/metforminehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 12,5 mg empagliflozine en 850 mg metforminehydrochloride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 x 1 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking, mag niet apart worden verkocht.
90 x 1 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking, mag niet apart worden verkocht.
100 x 1 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking, mag niet apart worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN 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/1/15/1003/025 120 (2 x 60 x 1) filmomhulde tabletten
EU/1/15/1003/026 180 (2 x 90 x 1) filmomhulde tabletten
EU/1/15/1003/027 200 (2 x 100 x 1) filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Synjardy 12,5 mg/850 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**ETIKET BUITENWIKKEL OM MULTIVERPAKKINGEN – INCLUSIEF DE BLUE BOX –
12,5 mg/850 mg**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmomhulde tabletten
empagliflozine/metforminehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 12,5 mg empagliflozine en 850 mg metforminehydrochloride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Multiverpakkingen bestaand uit 2 verpakkingen, elk met 60 x 1 filmomhulde tabletten.
Multiverpakkingen bestaand uit 2 verpakkingen, elk met 90 x 1 filmomhulde tabletten.
Multiverpakkingen bestaand uit 2 verpakkingen, elk met 100 x 1 filmomhulde tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN 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/1/15/1003/025 120 (2 x 60 x 1) filmomhulde tabletten
EU/1/15/1003/026 180 (2 x 90 x 1) filmomhulde tabletten
EU/1/15/1003/027 200 (2 x 100 x 1) filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Synjardy 12,5 mg/850 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten
empagliflozine/metforminehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 12,5 mg empagliflozine en 1000 mg metforminehydrochloride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 x 1 filmomhulde tabletten
14 x 1 filmomhulde tabletten
30 x 1 filmomhulde tabletten
56 x 1 filmomhulde tabletten
60 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/1/15/1003/028 10 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1003/029 14 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1003/030 30 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1003/031 56 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1003/032 60 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1003/040 90 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1003/033 100 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

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

BLISTERVERPAKKINGEN (geperforeerd)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Synjardy 12,5 mg/1000 mg tabletten
empagliflozine/metformine HCl

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

MULTIVERPAKKING – TUSSENVERPAKKING ZONDER BLUE BOX – 12,5 mg/1000 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten
empagliflozine/metforminehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 12,5 mg empagliflozine en 1000 mg metforminehydrochloride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 x 1 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking, mag niet apart worden verkocht.
90 x 1 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking, mag niet apart worden verkocht.
100 x 1 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking, mag niet apart worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN 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/1/15/1003/034 120 (2 x 60 x 1) filmomhulde tabletten
EU/1/15/1003/035 180 (2 x 90 x 1) filmomhulde tabletten
EU/1/15/1003/036 200 (2 x 100 x 1) filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**ETIKET BUITENWIKKEL OM MULTIVERPAKKINGEN – INCLUSIEF DE BLUE BOX –
12,5 mg/1000 mg**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten
empagliflozine/metforminehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 12,5 mg empagliflozine en 1000 mg metforminehydrochloride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Multiverpakkingen bestaand uit 2 verpakkingen, elk met 60 x 1 filmomhulde tabletten.
Multiverpakkingen bestaand uit 2 verpakkingen, elk met 90 x 1 filmomhulde tabletten.
Multiverpakkingen bestaand uit 2 verpakkingen, elk met 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/1/15/1003/034 120 (2 x 60 x 1) filmomhulde tabletten
EU/1/15/1003/035 180 (2 x 90 x 1) filmomhulde tabletten
EU/1/15/1003/036 200 (2 x 100 x 1) filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Synjardy 5 mg/850 mg filmomhulde tabletten
Synjardy 5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten
Synjardy 12,5 mg/850 mg filmomhulde tabletten
Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten
empagliflozine/metforminehydrochloride

▼ 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 Synjardy 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 Synjardy en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Synjardy is een diabetesmiddel dat twee werkzame stoffen met de namen empagliflozine en metformine bevat.

- Empagliflozine werkt door het blokkeren van een eiwit in de nieren met de naam natrium-glucose-cotransporter-2 (SGLT2). SGLT2 voorkomt dat glucose (bloedsuiker) in de urine wordt uitgescheiden door glucose weer 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 bloedsuiker, natrium (zout) en water via de urine verwijderd worden. Het bloedsuikergehalte, dat te hoog is vanwege uw diabetes type 2, wordt hierdoor verlaagd.
- Metformine werkt op een andere manier om het bloedsuikergehalte te verlagen, voornamelijk door het blokkeren van glucoseproductie in de lever.

Synjardy wordt toegevoegd aan dieet en lichaamsbeweging om diabetes type 2 bij volwassen patiënten (18 jaar en ouder) te behandelen als hun diabetes niet kan worden gereguleerd door het toevoegen van alleen metformine of van metformine gecombineerd met andere geneesmiddelen tegen diabetes.

Synjardy kan ook met andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes worden gecombineerd. Dit kunnen geneesmiddelen zijn die via de mond worden ingenomen, of die door middel van een injectie worden toegediend, zoals insuline.

Daarnaast kan Synjardy ook gebruikt worden als alternatief voor het innemen van empagliflozine en metformine als aparte tabletten. Om overdosering te voorkomen, moet u niet doorgaan met het innemen van empagliflozine en metformine als afzonderlijke tabletten als u dit geneesmiddel gebruikt.

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 een erfelijke aanleg, als uw manier van leven. Als u diabetes type 2 heeft, maakt uw alvleesklier niet genoeg insuline om de hoeveelheid glucose in uw bloed te reguleren 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 als 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 gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een sterk verminderde nierfunctie.
- U heeft ongereguleerde diabetes met bijvoorbeeld ernstige hyperglykemie (hoge bloedglucose), misselijkheid, braken, diarree, snel gewichtsverlies (zie 'Risico op lactaatacidose' hieronder) of ketoacidose. Ketoacidose is een toestand waarbij zogenaamde ketonlichamen zich in het bloed opstapelen, wat een diabetisch precoma tot gevolg kan hebben. De symptomen omvatten, maagpijn, snelle en diepe ademhaling, slaperigheid of ongewone fruitige geur van de adem.
- U heeft een diabetisch precoma gehad.
- U heeft een ernstige infectie, zoals een infectie van uw longen of bronchiën of van uw nieren. Ernstige infecties kunnen nierproblemen tot gevolg hebben, waardoor u risico loopt op lactaatacidose (zie 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?').
- U bent veel vocht kwijtgeraakt uit uw lichaam (uitdroging), bv. door langdurige of ernstige diarree, of als u enkele malen achter elkaar heeft moeten overgeven. Uitdroging kan nierproblemen tot gevolg hebben, waardoor u risico loopt op lactaatacidose (zie 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?').
- U wordt behandeld voor acuut hartfalen of u heeft kort geleden een hartaanval gehad, of u heeft ernstige problemen (zoals shock) met de bloedsomloop of ademhalingsmoeilijkheden. Hierdoor kan zuurstoftekort optreden in de weefsels, waardoor u risico loopt op lactaatacidose (zie 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?').
- U heeft problemen met uw lever.
- U drinkt te veel alcohol, hetzij elke dag of zo nu en dan (zie 'Waarop moet u letten met alcohol?').

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:

- over wat u kunt doen om uitdroging te voorkomen
- 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 75 jaar of ouder bent. Toegenomen urineverlies door het geneesmiddel kan namelijk de vochtbalans in uw lichaam beïnvloeden en het risico op uitdroging 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 Synjardy
- 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 Synjardy totdat u hersteld bent

Risico van lactaatacidose.

Synjardy kan de zeer zeldzame, maar zeer ernstige bijwerking lactaatacidose veroorzaken, met name als uw nieren niet goed werken. Het risico op ontwikkeling van lactaatacidose is tevens verhoogd bij ongereguleerde diabetes, ernstige infecties, langdurig vasten of alcoholgebruik, uitdroging (zie informatie hieronder), leverproblemen en medische aandoeningen waarbij een deel van het lichaam onvoldoende van zuurstof wordt voorzien (zoals acute ernstige hartziekten).

Als één van de bovenstaande condities op u van toepassing is, dient u contact op te nemen met uw arts voor verder advies.

Stop tijdelijk met inname van Synjardy bij een conditie die kan samenhangen met uitdroging (aanzienlijk verlies van lichaamsvloeistoffen), zoals ernstig braken, diarree, koorts, blootstelling aan hitte of als u minder vocht dan normaal drinkt. Neem contact op met uw arts voor verder advies.

Stop met inname van Synjardy en neem onmiddellijk contact op met uw arts of het dichtstbijzijnde ziekenhuis als u last krijgt van één of meer symptomen van lactaatacidose, aangezien deze toestand kan leiden tot coma.

Symptomen van lactaatacidose omvatten:

- overgeven
- buikpijn
- spierkrampen
- een algemeen gevoel van malaise met ernstige vermoeidheid
- moeite met ademhaling
- verminderde lichaamstemperatuur en hartslag.

Lactaatacidose is een medische noodtoestand en moet in het ziekenhuis behandeld worden.

Als u een grote operatie moet ondergaan, moet u stoppen met inname van Synjardy tijdens en gedurende een periode na de ingreep. Uw arts zal beslissen wanneer u moet stoppen en wanneer u uw behandeling met Synjardy moet hervatten.

Tijdens behandeling met Synjardy zal uw arts uw nierfunctie ten minste éénmaal per jaar controleren of vaker als u oudere bent en/of als u een verslechterde nierfunctie heeft.

Voetverzorging

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

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

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

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Als het noodzakelijk is dat u een joodhoudend contrastmiddel in het bloed krijgt ingespoten, bijvoorbeeld voor een röntgenfoto of een scan, moet u voor of op het moment van de injectie stoppen met Synjardy. Uw arts zal beslissen wanneer u moet stoppen en wanneer u uw behandeling met Synjardy moet hervatten.

Gebruikt u naast Synjardy 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. Dan heeft u mogelijk vaker bloedglucose- en nierfunctietesten nodig, of uw arts moet mogelijk uw Synjardy dosis aanpassen. Het is met name belangrijk om het volgende te melden:

- als u geneesmiddelen gebruikt die de urineaanmaak verhogen (diuretica) omdat Synjardy het risico kan verhogen dat u te veel vocht verliest. Uw arts kan u vragen te stoppen met het innemen van Synjardy. Mogelijke symptomen van het verliezen van te veel vocht uit uw lichaam staan vermeld in rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen'
- als u andere geneesmiddelen gebruikt die de hoeveelheid suiker in uw bloed verlagen, zoals insuline of een zogenaamd 'sulfonylureumderivaat'. Uw arts wil mogelijk de dosis van deze andere geneesmiddelen verlagen, om te voorkomen dat u een te laag bloedglucosegehalte (hypoglykemie) krijgt
- als u cimetidine gebruikt, een geneesmiddel voor de behandeling van maagproblemen
- als u bronchusverwijders (bèta-2-agonisten) gebruikt om astma te behandelen
- als u corticosteroiden gebruikt (toegediend via de mond, als een injectie of geïnhaleerd) voor de behandeling van een ontsteking bij ziekten zoals astma en artritis
- als u geneesmiddelen gebruikt om pijn en ontsteking te behandelen (NSAID en COX-2 remmers, zoals ibuprofen en celecoxib)
- als u bepaalde geneesmiddelen gebruikt om hoge bloeddruk te behandelen (ACE-remmers en angiotensine-II-receptor antagonist)
- als u geneesmiddelen gebruikt die alcohol bevatten (zie rubriek 'Waarop moet u letten met alcohol?')
- als u jodiumhoudende contrastmiddelen gebruikt (geneesmiddelen gebruikt bij een röntgenfoto, zie rubriek 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?').

Waarop moet u letten met alcohol?

Vermijd overmatige inname van alcohol als u Synjardy gebruikt, aangezien dit het risico op lactatacidose kan verhogen (zie rubriek 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?').

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 Synjardy niet als u zwanger bent. Het is niet bekend of dit geneesmiddel schadelijk is voor het ongeboren kind.

Metformine gaat in kleine hoeveelheden in de moedermelk over. Het is niet bekend of empagliflozine overgaat in de moedermelk. Gebruik Synjardy niet als u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Synjardy 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 als 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 Synjardy 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 dosis Synjardy varieert afhankelijk van uw toestand en de doses van de diabetesgeneesmiddelen die u op dit moment gebruikt. Uw arts past uw dosis waar nodig aan en zal u precies vertellen welke sterkte van dit geneesmiddel u moet gebruiken.

De aanbevolen dosering is één tablet tweemaal per dag. Normaal gesproken zal uw arts de behandeling met Synjardy starten met het voorschrijven van een tablet die dezelfde dosis metformine bevat als u al gebruikt (850 mg of 1000 mg tweemaal per dag) en de laagste dosis empagliflozine (5 mg tweemaal per dag). Als u beide geneesmiddelen al afzonderlijk gebruikt, zal uw arts de behandeling starten met Synjardy tabletten die dezelfde hoeveelheid van beide middelen leveren. Als u een verminderde nierfunctie heeft, kan uw arts een lagere dosis voorschrijven.

Hoe neemt u dit geneesmiddel in?

- Slik de tablet in zijn geheel in met water.
- Neem de tabletten in tijdens de maaltijd om de kans op maagklachten te verlagen.
- Neem de tablet tweemaal per dag in via de mond.

Uw arts kan Synjardy 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. Uw arts moet mogelijk uw doses aanpassen om uw bloedsuiker te reguleren.

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

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer Synjardy tabletten heeft ingenomen dan u zou mogen, kunt u last krijgen van lactaatacidose. De symptomen van lactaatacidose zijn niet-specifiek, zoals misselijkheid, braken, buikpijn met spierkrampen, een algemeen ziektegevoel met sterke vermoeidheid en moeite met ademen. Overige symptomen zijn een verlaagde lichaamstemperatuur en een vertraagde hartslag.

Als dit gebeurt, moet u direct in het ziekenhuis behandeld worden, want lactaatacidose kan tot een coma leiden. Stop direct met het gebruik van dit geneesmiddel en neem contact op met een arts of ga onmiddellijk naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis (zie rubriek 2). Neem de verpakking van het geneesmiddel mee.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een dosis vergeet, neem dan Synjardy in zodra u eraan denkt. Als u er pas aan denkt als het tijd is voor uw volgende dosis, sla dan de gemiste dosis over en ga verder met uw gewone schema. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van Synjardy zonder eerst met uw arts te overleggen. Wanneer u stopt met het innemen van Synjardy, 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 de volgende bijwerkingen ervaart:

Lactaatacidose, komt zeer zelden voor (kan zich voordoen bij maximaal 1 op de 10.000 personen)

Synjardy kan de zeer zeldzame, maar ernstige bijwerking lactaatacidose veroorzaken (zie rubriek ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?’). Als dit gebeurt, moet u **direct stoppen met het gebruik van Synjardy en onmiddellijk contact opnemen met een arts of het dichtstbijzijnde ziekenhuis**, aangezien lactaatacidose tot coma kan leiden.

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

Dit zijn de symptomen van diabetische ketoacidose (zie 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 Synjardy.

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 Synjardy inneemt met een ander geneesmiddel dat een laag bloedsuikergehalte kan veroorzaken, zoals een sulfonyleureumderivaat of insuline, dan is de kans op 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 tussendoortje met veel suiker of drink vruchtensap. Meet zo mogelijk uw bloedsuiker en rust.

Urineweginfectie, vaak waargenomen (kan zich voordoen bij minder dan 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 vaker te plassen kan te wijten zijn aan het werkingsmechanisme van Synjardy, 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 minder dan 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 Synjardy:

Zeer vaak

- misselijkheid, overgeven
- diarree of buikpijn
- gebrek aan eetlust.

Vaak

- genitale schimmelinfectie (candidiasis)
- meer plassen dan gebruikelijk of vaker moeten plassen
- jeuk
- veranderingen in hoe sommige dingen smaken
- dorst
- bloedonderzoek kan veranderingen in de spiegels van bloedvet (cholesterol) in uw bloed tonen.

Soms

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

Zeer zelden

- verlaagd vitamine B12-gehalte in het bloed
- afwijkende leverfunctiewaarden, ontsteking van de lever (hepatitis)
- roodheid van de huid (erythema) of huiduitslag met hevige jeuk (netelroos).

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 stoffen in dit middel zijn empagliflozine en metformine.

Elke Synjardy 5 mg/850 mg filmomhulde tablet (tablet) bevat 5 mg empagliflozine en 850 mg metforminehydrochloride.

Elke Synjardy 5 mg/1000 mg filmomhulde tablet (tablet) bevat 5 mg empagliflozine en 1000 mg metforminehydrochloride.

Elke Synjardy 12,5 mg/850 mg filmomhulde tablet (tablet) bevat 12,5 mg empagliflozine en 850 mg metforminehydrochloride.

Elke Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmomhulde tablet (tablet) bevat 12,5 mg empagliflozine en 1000 mg metforminehydrochloride.

De andere stoffen in dit middel zijn:

- Tabletkern: maïszetmeel, copovidon, colloïdaal watervrij siliciumdioxide, magnesiumstearaat.
- Filmomhulling: hypromellose, macrogol 400, titaandioxide (E171), talk.
- Synjardy 5 mg/850 mg en Synjardy 5 mg/1000 mg tabletten bevatten ook geel ijzeroxide (E172). Synjardy 12,5 mg/850 mg en Synjardy 12,5 mg/1000 mg tabletten bevatten ook zwart ijzeroxide (E172) en rood ijzeroxide (E172).

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

Synjardy 5 mg/850 mg filmomhulde tabletten zijn geelwit, ovaal en bolrond. Op de ene kant staat 'S5' en het logo van Boehringer Ingelheim en op de andere kant '850'. De tablet is 19,2 mm lang en 9,4 mm breed.

Synjardy 5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten zijn bruingeel, ovaal en bolrond. Op de ene kant staat 'S5' en het logo van Boehringer Ingelheim en op de andere kant '1000'. De tablet is 21,1 mm lang en 9,7 mm breed.

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmomhulde tabletten zijn rozewit, ovaal en bolrond. Op de ene kant staat 'S12' en het logo van Boehringer Ingelheim en op de andere kant '850'. De tablet is 19,2 mm lang en 9,4 mm breed.

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten zijn donkerbruinpaars, ovaal en bolrond. Op de ene kant staat 'S12' en het logo van Boehringer Ingelheim en op de andere kant '1000'. De tablet is 21,1 mm lang en 9,7 mm breed.

De tabletten zijn beschikbaar in geperforeerde PVC/PVDC/aluminium blisterverpakkingen met eenheidsdoses. De verpakkingsgrootten zijn 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 en 100 x 1 filmomhulde tabletten en multiverpakkingen met 120 (2 verpakkingen van 60 x 1), 180 (2 verpakkingen van 90 x 1) en 200 (2 verpakkingen van 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

Boehringer Ingelheim Ελλάς A.E.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19400
Griekenland

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

France

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

Portugal

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

Hrvatska

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

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>.

Bijlage IV
Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Natriumglucose-cotransporter-2-remmers (SGLT2-remmers) worden gebruikt in combinatie met een dieet en lichaamsbeweging bij patiënten met diabetes type 2, ofwel alleen ofwel in combinatie met andere diabetesmiddelen.

In maart 2016 werd het EMA door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen van canagliflozine in kennis gesteld van een ongeveer tweevoudige toename van het aantal amputaties van de onderste ledematen bij patiënten die met canagliflozine werden behandeld ten opzichte van placebo in het door de vergunninghouder gesponsorde lopende CANVAS-onderzoek naar cardiovasculaire voorvallen. Daarnaast wees een analyse van het lopende nieronderzoek CANVAS-R bij een populatie die vergelijkbaar was met die van CANVAS, op een numerieke disbalans met betrekking tot amputatievoorvallen.

Naar aanleiding van de door het EMA ontvangen informatie deed de onafhankelijke datamonitoringcommissie voor CANVAS en CANVAS-R, die toegang heeft tot alle ongeblindeerde cardiovasculair uitkomsten en veiligheidsgegevens, de aanbeveling om het onderzoek voort te zetten, maatregelen te nemen om dit potentiële risico tot een minimum te beperken en deelnemers goed over dit risico te informeren.

De Europese Commissie (EC) zette op 15 april 2016 een procedure in gang krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004. Het PRAC werd verzocht het effect van de baten-ricoverhouding van geneesmiddelen die canagliflozine bevatten te beoordelen, na te gaan of er sprake is van een klasse-effect en uiterlijk 31 maart 2017 een aanbeveling te doen over de vraag of de relevante handelsvergunningen moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken en of voorlopige maatregelen nodig zijn om een veilig en doeltreffend gebruik van deze geneesmiddelen te waarborgen.

Op 2 mei 2016 werd een rechtstreeks schrijven aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg verspreid om professionele zorgverleners erop te wijzen dat een tweemaal zo hoge incidentie van amputaties van de onderste ledematen (vooral van tenen) was waargenomen in een klinisch onderzoek met canagliflozine. Bovendien werd benadrukt dat patiënten moet worden gewezen op het belang van preventieve standaardvoetverzorging. In het schrijven werd professionele zorgverleners ook gevraagd te overwegen de behandeling stop te zetten bij patiënten bij wie voorvallen voorafgaand aan amputatie optreden.

Verder was het PRAC van oordeel dat een klasse-effect niet kon worden uitgesloten, aangezien alle SGLT2-remmers hetzelfde werkingsmechanisme hebben, aangezien het mechanisme dat mogelijk tot een verhoogd risico op amputatie leidt niet bekend is en aangezien op dit moment geen onderliggende oorzaak specifiek voor canagliflozine-bevattende geneesmiddelen kan worden vastgesteld. Daarom heeft de EC op 6 juli 2016 een verzoek gedaan om alle goedgekeurde producten van de klasse van SGLT2-remmers in de huidige procedure op te nemen.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC

Na bestudering van alle beschikbare gegevens was het PRAC van mening dat de toenemende hoeveelheid gegevens over amputatie in CANVAS en CANVAS-R een verhoogd risico op amputatie voor canagliflozine bevestigt; het is onwaarschijnlijk dat het verschil in amputatierisico dat bij canagliflozine wordt waargenomen ten opzichte van placebo aan toeval kan worden toegeschreven. Het PRAC was ook van oordeel dat gegevens over amputatievoorvallen afkomstig van klinische onderzoeken en post-marketing surveillance voor dapagliflozine- en empagliflozine-bevattende geneesmiddelen niet in dezelfde mate beschikbaar zijn als voor canagliflozine-bevattende

geneesmiddelen of dat er sprake was van enkele beperkingen met betrekking tot het verzamelen van gegevens.

Het PRAC was ook van mening dat het momenteel niet mogelijk is een onderliggende oorzaak voor de waargenomen disbalans in het amputatierisico vast te stellen die specifiek toe te schrijven is aan canagliflozine-bevattende geneesmiddelen en niet aan de andere geneesmiddelen van de klasse. Alle middelen van de klasse hebben hetzelfde werkingsmechanisme en er is geen bevestigd onderliggend mechanisme specifiek voor canagliflozine. Het werkingsmechanisme op basis waarvan zou kunnen worden ingeschat welke patiënten een risico lopen, is derhalve nog onduidelijk.

Het PRAC merkte op dat een verhoogd risico op amputatie tot nu toe alleen bij canagliflozine werd waargenomen, maar dat er nog één groot onderzoek naar cardiovasculaire uitkomsten voor dapagliflozine loopt (DECLARE) en dat amputatievoorvallen niet systematisch werden geregistreerd in het voltooide grote onderzoek naar cardiovasculaire uitkomsten dat werd uitgevoerd met empagliflozine (EMPA-REG). Derhalve is het momenteel niet mogelijk vast te stellen of het verhoogde amputatierisico wel of geen klasse-effect is.

Gezien het bovenstaande concludeerde het PRAC na beoordeling van alle ingediende gegevens derhalve dat de baten-risicoverhouding van de bovengenoemde producten positief blijft, maar was het van oordeel dat wijzigingen in de productinformatie van alle goedgekeurde SGLT2-remmers in de vorm van aanvullende informatie over het risico op amputaties van de onderste ledematen, alsook in het risicobeheerplan op te nemen aanvullende geneesmiddelenbewakingsactiviteiten gerechtvaardigd zijn. De afronding van de CANVAS- en CANVAS-R-onderzoeken en de CREDENCE- en DECLARE-onderzoeken is gepland voor respectievelijk 2017 en 2020. De definitieve analyse van deze onderzoeken zal, na opheffing van de blinding, verdere informatie opleveren over baten/risico's van SGLT2-remmers, met name met betrekking tot het risico op amputaties van de onderste ledematen.

Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende hetgeen volgt:

- het PRAC heeft de procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 voor de in bijlage A vermelde producten in acht genomen;
- het PRAC heeft alle door de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen ingediende gegevens beoordeeld met het oog op het risico op amputatie van de onderste ledematen bij patiënten die worden behandeld met natriumglucose-cotransporter-2-remmers (SGLT2-remmers) voor de behandeling van type 2-diabetes mellitus;
- het PRAC was van oordeel dat de beschikbare gegevens over amputatie in de onderzoeken CANVAS en CANVAS-R bevestigen dat de behandeling met canagliflozine kan bijdragen tot een verhoogd risico op amputaties van de onderste ledematen, vooral van tenen;
- het PRAC was ook van mening dat het werkingsmechanisme op basis waarvan kan worden ingeschat welke patiënten een risico lopen, nog onduidelijk is;
- het PRAC was van mening dat het momenteel niet mogelijk is een onderliggende oorzaak voor de waargenomen disbalans in het amputatierisico vast te stellen die specifiek toe te schrijven is aan canagliflozine-bevattende geneesmiddelen en niet aan de andere geneesmiddelen van de klasse;
- het PRAC merkte op dat gegevens over amputatievoorvallen afkomstig van klinische onderzoeken en post-marketing surveillance voor dapagliflozine- en empagliflozine-bevattende geneesmiddelen niet in dezelfde mate beschikbaar zijn als voor canagliflozine-

bevattende geneesmiddelen of dat er sprake was van enkele beperkingen met betrekking tot het verzamelen van gegevens over deze voorvallen;

- het PRAC was derhalve van oordeel dat het risico mogelijk een klasse-effect is;
- omdat er, afgezien van algemene risicofactoren met betrekking tot amputatie die mogelijk bijdragen aan de voorvallen, geen specifieke risicofactoren konden worden vastgesteld, deed het PRAC de aanbeveling om patiënten te wijzen op het belang van preventieve standaardvoetverzorging en adequate hydratatie als een algemeen advies voor de preventie van amputatie;
- het PRAC was derhalve van mening dat het risico op amputatie van de onderste ledematen moet worden opgenomen in de productinformatie van alle in bijlage A vermelde producten, met een waarschuwing waarin professionele zorgverleners en patiënten wordt gewezen op het belang van preventieve standaardvoetverzorging; de waarschuwing voor canagliflozine bevat ook de informatie dat, bij patiënten bij wie voorvallen voorafgaand aan amputatie optreden, kan worden overwogen de behandeling stop te zetten; voor canagliflozine zijn amputaties van de onderste ledematen (vooral van tenen) ook als bijwerking opgenomen in de productinformatie;
- het PRAC was ook van oordeel dat aanvullende informatie over amputatievoorvallen moet worden verzameld door middel van passende case report forms (CRF's) voor klinisch onderzoek, vervolgvragenlijsten voor gevallen na het in de handel brengen, gemeenschappelijke lijsten met voorkeurstermen (PT) van MedDRA voor voorvallen voorafgaand aan amputatie en passende meta-analyses van grote onderzoeken waaronder onderzoeken naar cardiovasculaire uitkomsten; alle risicobeheerplannen moeten dienovereenkomstig worden gewijzigd door middel van een daartoe passende wijzigingsaanvraag die uiterlijk één maand na het besluit van de Europese Commissie moet worden ingediend;

concludeerde het PRAC dientengevolge dat de baten-risicoverhouding van de in bijlage A genoemde producten die SGLT2-remmers bevatten gunstig blijft, met inachtneming van de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie en in het risicobeheerplan op te nemen aanvullende geneesmiddelenbewakingsactiviteiten.

Het PRAC was daarom van oordeel dat de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning voor het in de handel brengen van de bovengenoemde geneesmiddelen die in bijlage A worden vermeld, waarvoor de desbetreffende rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter worden uiteengezet in bijlage III van de aanbeveling van het PRAC, gerechtvaardigd was.

Het advies van het CHMP

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies en de redenen voor de aanbeveling van het PRAC.

Algemene conclusie

Als gevolg hiervan concludeert het CHMP dat de baten-risicoverhouding van Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance en Synjardy gunstig blijft, mits de hierboven beschreven wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP doet daarom de aanbeveling tot wijziging van de voorwaarden van de handelsvergunningen voor Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance en Synjardy.

