

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten  
Synjardy 5 mg/1.000 mg Filmtabletten  
Synjardy 12,5 mg/850 mg Filmtabletten  
Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält 5 mg Empagliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid.

### Synjardy 5 mg/1.000 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält 5 mg Empagliflozin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid.

### Synjardy 12,5 mg/850 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält 12,5 mg Empagliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid.

### Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält 12,5 mg Empagliflozin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

### Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten

Gelblich-weiße, ovale, bikonvexe Filmtabletten, in die auf der einen Seite „S5“ und das Boehringer Ingelheim Logo und auf der anderen Seite „850“ eingeprägt ist (Länge der Tabletten: 19,2 mm, Breite der Tabletten: 9,4 mm).

### Synjardy 5 mg/1.000 mg Filmtabletten

Bräunlich-gelbe, ovale, bikonvexe Filmtabletten, in die auf der einen Seite „S5“ und das Boehringer Ingelheim Logo und auf der anderen Seite „1000“ eingeprägt ist (Länge der Tabletten: 21,1 mm, Breite der Tabletten: 9,7 mm).

### Synjardy 12,5 mg/850 mg Filmtabletten

Blassrosa, ovale, bikonvexe Filmtabletten, in die auf der einen Seite „S12“ und das Boehringer Ingelheim Logo und auf der anderen Seite „850“ eingeprägt ist (Länge der Tabletten: 19,2 mm, Breite der Tabletten: 9,4 mm).

### Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten

Dunkelbraun-violette, ovale, bikonvexe Filmtabletten, in die auf der einen Seite „S12“ und das Boehringer Ingelheim Logo und auf der anderen Seite „1000“ eingeprägt ist (Länge der Tabletten: 21,1 mm, Breite der Tabletten: 9,7 mm).

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Synjardy ist zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung angezeigt:

- bei Patienten, die unter ihrer maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend eingestellt sind
- in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes, bei Patienten, die mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend eingestellt sind
- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden.

Studienergebnisse im Hinblick auf Kombinationen, die Wirkung auf Blutzuckerkontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

*Erwachsene mit normaler Nierenfunktion (GFR  $\geq$  90 ml/min)*

Die empfohlene Dosis beträgt eine Tablette zweimal täglich. Die Dosierung sollte individuell auf Basis des bisherigen Behandlungsschemas des Patienten, der Wirksamkeit und der Verträglichkeit unter Verwendung der empfohlenen Tagesdosis von 10 mg oder 25 mg Empagliflozin festgelegt werden, wobei die empfohlene maximale Tagesdosis von Metformin nicht überschritten werden sollte.

*Patienten, die mit Metformin (entweder allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes) nicht ausreichend eingestellt sind*

Bei Patienten, die mit Metformin allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes nicht ausreichend eingestellt sind, sollte die empfohlene Anfangsdosis von Synjardy zweimal täglich 5 mg Empagliflozin (Tagesdosis 10 mg) betragen und die Dosis von Metformin der bereits eingenommenen Dosis ähnlich sein. Bei Patienten, die eine Gesamttagesdosis von 10 mg Empagliflozin vertragen und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf eine Gesamttagesdosis von 25 mg Empagliflozin erhöht werden.

Bei Anwendung von Synjardy in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und/oder mit Insulin kann unter Umständen eine niedrigere Dosis des Sulfonylharnstoffs und/oder des Insulins erforderlich sein, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

*Patienten, die von getrennten Tabletten mit Empagliflozin und Metformin umgestellt werden*

Patienten, die von getrennten Tabletten mit Empagliflozin (10 mg oder 25 mg Gesamttagesdosis) und Metformin auf Synjardy umgestellt werden, sollten die gleiche Tagesdosis von Empagliflozin und Metformin erhalten, die sie bereits einnehmen bzw. die Metformindosis, die der therapeutisch angemessenen Dosis am nächsten kommt.

Für die verschiedenen Dosen von Metformin ist Synjardy in Stärken von 5 mg Empagliflozin plus 850 mg Metforminhydrochlorid, 5 mg Empagliflozin plus 1.000 mg Metforminhydrochlorid, 12,5 mg Empagliflozin plus 850 mg Metforminhydrochlorid und 12,5 mg Empagliflozin plus 1.000 mg Metforminhydrochlorid erhältlich.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen. Vor Beginn der Behandlung mit metforminhaltigen Arzneimitteln und danach mindestens einmal jährlich sollte die GFR ermittelt werden. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer weiteren Progression der Nierenfunktionsstörung und bei älteren Patienten sollte die Nierenfunktion häufiger, z. B. alle 3-6 Monate, kontrolliert werden.

Falls keine angemessene Stärke von Synjardy erhältlich ist, sollten statt der Fixdosiskombination die Einzelsubstanzen angewendet werden.

Tabelle 1: Dosierung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung

GFR ml/min	Metformin	Empagliflozin
60-89	Die maximale Tagesdosis beträgt 3.000 mg. Eine Dosisreduktion kann in Abhängigkeit von der Abnahme der Nierenfunktion in Betracht gezogen werden.	Die maximale Tagesdosis beträgt 25 mg.
45-59	Die maximale Tagesdosis beträgt 2.000 mg. Die Anfangsdosis beträgt höchstens die Hälfte der Maximaldosis.	Eine Behandlung mit Empagliflozin sollte nicht eingeleitet werden. Die Dosis sollte auf eine maximale Tagesdosis von 10 mg angepasst oder diese beibehalten werden.
30-44	Die maximale Tagesdosis beträgt 1.000 mg. Die Anfangsdosis beträgt höchstens die Hälfte der Maximaldosis.	Empagliflozin wird nicht empfohlen.
< 30	Metformin ist kontraindiziert.	Empagliflozin wird nicht empfohlen.

#### *Leberfunktionsstörung*

Dieses Arzneimittel darf bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

#### *Ältere Patienten*

Aufgrund des Wirkmechanismus führt eine verminderte Nierenfunktion zu einer verringerten blutzuckersenkenden Wirksamkeit von Empagliflozin. Da Metformin über die Nieren ausgeschieden wird und ältere Patienten zu einer verminderten Nierenfunktion neigen, sollte Synjardy bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Die Nierenfunktion muss überwacht werden, um insbesondere bei älteren Patienten eine mit Metformin assoziierte Laktatazidose zu verhindern (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Bei Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, sollte das erhöhte Risiko eines Volumenmangels berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Bei Patienten, die 85 Jahre oder älter sind, wird der Beginn der Therapie mit Empagliflozin wegen der begrenzten therapeutischen Erfahrungen bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Synjardy bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Synjardy sollte zweimal täglich zu den Mahlzeiten eingenommen werden, um die mit Metformin assoziierten gastrointestinalen Nebenwirkungen zu reduzieren. Alle Patienten sollten ihre Diät fortsetzen und dabei die Kohlenhydrataufnahme angemessen über den Tag verteilen. Übergewichtige Patienten sollten ihre kalorienreduzierte Diät beibehalten.

Wenn eine Dosis vergessen wird, sollte diese eingenommen werden, sobald der Patient daran denkt. Es sollte jedoch keine Einnahme einer doppelten Dosis zum gleichen Einahmezeitpunkt erfolgen. In diesem Fall sollte die vergessene Dosis ausgelassen werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Jede Art von akuter metabolischer Azidose (z. B. Laktatazidose, diabetische Ketoazidose).
- Diabetisches Präkoma.
- Schwere Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min).
- Akute Erkrankungen mit einer möglichen Veränderung der Nierenfunktion, wie Dehydratation, schwere Infektion, Schock.
- Erkrankungen, die eine Gewebhypoxie verursachen können (insbesondere akute Erkrankungen oder die Verschlechterung chronischer Erkrankungen), wie dekompensierte Herzinsuffizienz, respiratorische Insuffizienz frischer Myokardinfarkt, Schock.
- Leberfunktionsstörung, akute Alkoholvergiftung, Alkoholismus (siehe Abschnitt 4.5).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Allgemein

Synjardy sollte nicht bei Patienten mit Typ-1-Diabetes angewendet werden.

#### Diabetische Ketoazidose

Seltene Fälle von diabetischer Ketoazidose (DKA), einschließlich lebensbedrohlicher Fälle, wurden in klinischen Studien und nach Markteinführung bei Patienten berichtet, die eine Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren einschließlich Empagliflozin erhielten. In einer Reihe von Fällen zeigte sich ein untypisches Krankheitsbild mit nur mäßig erhöhtem Blutzuckerspiegel unter 14 mmol/l (250 mg/dl). Ob eine DKA mit größerer Wahrscheinlichkeit bei höheren Dosen von Empagliflozin auftritt, ist nicht bekannt.

Das Risiko einer diabetischen Ketoazidose muss beim Auftreten von unspezifischen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Bauchschmerzen, übermäßigem Durst, Schwierigkeiten beim Atmen, Verwirrtheit, ungewöhnlicher Müdigkeit oder Schläfrigkeit in Betracht gezogen werden. Unabhängig vom Blutzuckerspiegel sollten Patienten beim Auftreten dieser Symptome unverzüglich auf eine Ketoazidose hin untersucht werden.

Bei Patienten, bei denen ein Verdacht auf eine DKA besteht oder eine DKA diagnostiziert wurde, ist die Behandlung mit Empagliflozin sofort abzusetzen.

Bei Patienten, die wegen eines größeren chirurgischen Eingriffs oder einer akuten schweren Krankheit hospitalisiert werden, ist die Behandlung zu unterbrechen. In beiden Fällen kann die Behandlung mit Empagliflozin fortgesetzt werden, sobald sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat.

Vor Beginn einer Behandlung mit Empagliflozin sind Faktoren in der Anamnese des Patienten, die ihn für eine Ketoazidose prädisponieren könnten, abzuwägen.

Zu den Patienten, für die ein erhöhtes Risiko einer DKA bestehen könnte, gehören Patienten mit einer geringen Funktionsreserve der Beta-Zellen (z. B. Patienten mit Typ-2-Diabetes und niedrigem C-Peptid oder latentem Autoimmundiabetes bei Erwachsenen (LADA) oder Patienten mit anamnestisch bekannter Pankreatitis), Patienten mit Erkrankungen, die zu eingeschränkter Nahrungsaufnahme oder schwerer Dehydratation führen, Patienten bei denen die Insulindosis herabgesetzt wird und Patienten mit erhöhtem Insulinbedarf infolge einer akuten Krankheit, einer Operation oder Alkoholmissbrauchs. Bei diesen Patienten sind SGLT-2-Inhibitoren mit Vorsicht anzuwenden.

Die Wiederaufnahme der Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor wird bei Patienten nicht empfohlen, die unter der Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor zuvor eine DKA entwickelt hatten, es sei denn, es wurde ein anderer eindeutig auslösender Faktor ermittelt und beseitigt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Empagliflozin bei Patienten mit Typ-1-Diabetes ist bisher nicht belegt und Empagliflozin sollte nicht für die Behandlung von Patienten mit Typ-1-Diabetes eingesetzt werden. Auf der Grundlage begrenzter Daten aus klinischen Studien scheint eine DKA häufig aufzutreten, wenn Patienten mit Typ-1-Diabetes mit SGLT-2-Inhibitoren behandelt werden.

#### Laktatazidose

Laktatazidose, eine sehr seltene, aber schwerwiegende metabolische Komplikation, tritt am häufigsten bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion oder kardiorespiratorischer Erkrankung oder Sepsis auf. Bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion kommt es zur Kumulation von Metformin, die das Risiko einer Laktatazidose erhöht.

In Fällen von Dehydratation (schwerer Diarrhö oder Erbrechen, Fieber oder verminderter Flüssigkeitsaufnahme) sollte Metformin vorübergehend abgesetzt und möglichst Kontakt mit einem Arzt aufgenommen werden.

Eine Behandlung mit Arzneimitteln, die die Nierenfunktion akut beeinträchtigen können (wie z. B. Antihypertonika, Diuretika und NSARs) sollte bei mit Metformin behandelten Patienten mit Vorsicht eingeleitet werden. Weitere Risikofaktoren für eine Laktatazidose sind übermäßiger Alkoholkonsum, Leberfunktionsstörung, schlecht eingestellter Diabetes, Ketose, langes Fasten und alle mit Hypoxie assoziierten Erkrankungen sowie die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die eine Laktatazidose verursachen können (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Patienten und/oder ihre Betreuer sollten auf das Risiko einer Laktatazidose hingewiesen werden. Eine Laktatazidose ist gekennzeichnet durch azidotische Dyspnoe, Abdominalschmerzen, Muskelkrämpfe, Asthenie und Hypothermie, gefolgt von Koma. Bei vermuteten Symptomen muss der Patient die Einnahme von Metformin beenden und umgehend einen Arzt aufsuchen. Diagnostische Laborwerte sind ein verringerter pH-Wert des Blutes ( $< 7,35$ ), erhöhte Laktatplasmaspiegel ( $> 5$  mmol/l) sowie eine Erhöhung der Anionenlücke und des Laktat/Pyruvat-Quotienten.

#### *Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel*

Die intravaskuläre Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel kann zu einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie führen. Dies kann eine Metformin-Kumulation zur Folge haben und das Risiko einer Laktatazidose erhöhen. Die Behandlung mit Metformin muss im Vorfeld oder zum Zeitpunkt des bildgebenden Verfahrens unterbrochen werden und darf frühestens 48 Stunden danach und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

#### Nierenfunktion

Die GFR sollte vor Beginn der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen ermittelt werden (siehe Abschnitt 4.2). Synjardy darf bei Patienten mit einer GFR  $< 30$  ml/min nicht angewendet und sollte in Situationen, die die Nierenfunktion verändern, vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### Herzfunktion

Patienten mit Herzinsuffizienz haben ein größeres Risiko, eine Hypoxie oder eine Nierenfunktionsstörung zu entwickeln. Bei Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz kann Synjardy unter regelmäßiger Überwachung von Herz- und Nierenfunktion eingesetzt werden. Bei Patienten mit akuter und instabiler Herzinsuffizienz ist Synjardy wegen des Bestandteils Metformin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### Leberschädigung

In klinischen Studien mit Empagliflozin wurden Fälle einer Leberschädigung beobachtet. Ein Kausalzusammenhang zwischen Empagliflozin und einer Leberschädigung ist nicht erwiesen.

### Chirurgische Eingriffe

Metformin muss zur Zeit einer Operation unter Allgemein-, Spinal- oder Epiduralanästhesie abgesetzt werden. Die Therapie darf nicht früher als 48 Stunden nach der Operation oder nach Wiederaufnahme der oralen Ernährung und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat.

### Risiko für einen Volumenmangel

Aufgrund des Wirkmechanismus von SGLT2-Inhibitoren kann die osmotische Diurese, die die therapeutische Glucosurie begleitet, zu einer mäßigen Blutdrucksenkung führen (siehe Abschnitt 5.1). Deshalb ist Vorsicht geboten bei Patienten, bei denen eine durch Empagliflozin induzierte Blutdrucksenkung ein Risiko darstellen könnte, wie z. B. Patienten mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung, mit Antihypertonika behandelte Patienten und Hypotonie in der Vorgeschichte oder Patienten, die 75 Jahre oder älter sind.

Bei Erkrankungen, die zu Flüssigkeitsverlust führen können (z. B. gastrointestinale Erkrankungen), wird bei mit Synjardy behandelten Patienten eine sorgfältige Überwachung des Volumenstatus (z. B. körperliche Untersuchung, Blutdruckmessung, Labortests einschließlich Hämatokrit) und der Elektrolyte empfohlen. Es sollte erwogen werden, die Behandlung mit Synjardy zu unterbrechen, bis der Flüssigkeitsverlust behoben ist.

### Harnwegsinfektionen

In einem Pool von placebokontrollierten Doppelblindstudien mit einer Dauer von 18 bis 24 Wochen war die Gesamthäufigkeit von Harnwegsinfektionen, die als unerwünschte Ereignisse gemeldet wurden, bei den mit Empagliflozin 10 mg und Metformin als Hintergrundtherapie höher im Vergleich zu Patienten, die mit Placebo oder mit Empagliflozin 25 mg und Metformin als Hintergrundtherapie behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich schwerer Harnwegsinfektionen, Pyelonephritis oder Urosepsis) traten bei mit Empagliflozin bzw. Placebo behandelten Patienten mit vergleichbarer Häufigkeit auf. Jedoch sollte bei Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen eine Unterbrechung der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

### Amputationen der unteren Gliedmaßen

Eine erhöhte Anzahl von Amputationen der unteren Gliedmaßen (in erster Linie von Zehen) sind in laufenden klinischen Langzeitstudien mit einem anderen SGLT-2-Inhibitor beobachtet worden. Ob es sich hierbei um einen Klasseneffekt handelt, ist nicht bekannt. Wie bei allen Diabetes-Patienten üblich, ist es wichtig, die Patienten hinsichtlich der regelmäßigen präventiven Fußpflege zu beraten.

### Erhöhter Hämatokrit

Unter der Behandlung mit Empagliflozin wurde ein Anstieg des Hämatokrits beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

### Ältere Patienten

Die Wirkung von Empagliflozin auf die Glucoseausscheidung im Urin ist mit einer osmotischen Diurese verbunden, die den Hydratierungszustand beeinflussen könnte. Bei Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, kann ein höheres Risiko für einen Volumenmangel bestehen. Deshalb ist bei älteren Patienten bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die zu Volumenmangel führen können (z. B. Diuretika, ACE-Hemmer), besonders auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten. Die therapeutischen Erfahrungen bei Patienten, die 85 Jahre oder älter sind, sind begrenzt. Der Beginn einer Therapie wird bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

### Herzinsuffizienz

Die Erfahrungen bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz der Schweregrade I-II nach der New York Heart Association (NYHA) sind begrenzt; bei den NYHA-Schweregraden III-IV liegen keine Erfahrungen mit Empagliflozin aus klinischen Studien vor. In der EMPA-REG-OUTCOME-Studie wurde bei 10,1 % der Patienten vor Studienbeginn eine Herzinsuffizienz angegeben. Die Reduktion von kardiovaskulärem Tod stimmte bei diesen Patienten mit der in der Gesamtstudienpopulation überein.

### Auswertungen von Urin-Laboruntersuchungen

Aufgrund des Wirkmechanismus von Synjardy fallen Urintests auf Glucose bei mit Synjardy behandelten Patienten positiv aus.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die gleichzeitige Anwendung mehrfacher Dosen von Empagliflozin und Metformin führte bei gesunden Probanden nicht zu relevanten Veränderungen der Pharmakokinetik von Empagliflozin oder Metformin.

Mit Synjardy wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Die folgenden Aussagen geben die verfügbaren Informationen zu den einzelnen Wirkstoffen wieder.

### Empagliflozin

#### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

##### *Diuretika*

Da Synjardy Empagliflozin enthält, kann es den diuretischen Effekt von Thiazid- und Schleifendiuretika verstärken und das Risiko einer Dehydratation und Hypotonie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

##### *Insulin und Insulin-Sekretagoga*

Insulin und Insulin-Sekretagoga, wie z. B. Sulfonylharnstoffe, können das Risiko einer Hypoglykämie erhöhen. Bei Anwendung in Kombination mit Empagliflozin muss daher unter Umständen die Dosierung des Insulins oder Insulin-Sekretagogums reduziert werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

#### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

##### *Wirkungen anderer Arzneimittel auf Empagliflozin*

*In-vitro*-Daten lassen darauf schließen, dass die primäre Metabolisierung von Empagliflozin beim Menschen über eine Glucuronidierung durch die Uridin-5'-Diphospho-Glucuronosyltransferasen UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 und UGT2B7 erfolgt. Empagliflozin ist ein Substrat der Aufnahme-Transporter OAT3, OATP1B1 und OATP1B3 beim Menschen, jedoch nicht von OAT1 und OCT2. Empagliflozin ist ein Substrat für P-Glykoprotein (P-gp) und das Brustkrebs-Resistenzprotein (BCRP).

Die gleichzeitige Anwendung von Empagliflozin mit Probenecid, einem Inhibitor von UGT-Enzymen und OAT3, führte zu einem Anstieg der maximalen Plasmakonzentrationen ( $C_{\max}$ ) von Empagliflozin um 26 % und zu einer Zunahme der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) um 53 %. Diese Veränderungen wurden als klinisch nicht relevant eingestuft.

Die Wirkung einer Induktion von UGT auf Empagliflozin wurde nicht untersucht. Eine Begleitmedikation mit bekannten Induktoren von UGT-Enzymen sollte vermieden werden, da das potenzielle Risiko einer verminderten Wirksamkeit besteht.

Eine Wechselwirkungsstudie mit Gemfibrozil, einem *in-vitro*-Inhibitor von OAT3- und OATP1B1/1B3-Transportern, zeigte, dass sich die  $C_{\max}$  von Empagliflozin nach gleichzeitiger

Anwendung um 15 % und die AUC um 59 % erhöhte. Diese Veränderungen wurden als klinisch nicht relevant eingestuft.

Die Hemmung von OATP1B1/1B3-Transportern durch gleichzeitige Anwendung von Rifampicin führte zu einem Anstieg der  $C_{\max}$  von Empagliflozin um 75 % und zu einem Anstieg der AUC von Empagliflozin um 35 %. Diese Veränderungen wurden als klinisch nicht relevant eingestuft.

Die Empagliflozin-Exposition war mit oder ohne eine gleichzeitige Anwendung von Verapamil, einem P-gp-Inhibitor, ähnlich; dies zeigt, dass die Hemmung von P-gp keinen klinisch relevanten Effekt auf Empagliflozin hat.

Wechselwirkungsstudien lassen darauf schließen, dass die Pharmakokinetik von Empagliflozin nicht durch die gleichzeitige Anwendung von Metformin, Glimperid, Pioglitazon, Sitagliptin, Linagliptin, Warfarin, Verapamil, Ramipril, Simvastatin, Torasemid und Hydrochlorothiazid beeinflusst wird.

#### *Wirkungen von Empagliflozin auf andere Arzneimittel*

Basierend auf *in-vitro*-Studien bewirkt Empagliflozin keine Hemmung, Inaktivierung oder Induktion von CYP450-Isoenzymen. UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 oder UGT2B7 werden durch Empagliflozin nicht gehemmt. Arzneimittelwechselwirkungen aufgrund einer Beteiligung der wichtigsten CYP450- und UGT-Isoenzyme bei gleichzeitiger Anwendung von Empagliflozin und Substraten dieser Enzyme werden daher als unwahrscheinlich angesehen.

In therapeutischen Dosen bewirkt Empagliflozin keine Hemmung von P-gp. Basierend auf *in-vitro*-Studien gilt es als unwahrscheinlich, dass Empagliflozin Wechselwirkungen mit anderen P-gp-Substraten hervorruft. Die gleichzeitige Anwendung von Digoxin, einem P-gp-Substrat, mit Empagliflozin führte zu einer Erhöhung der AUC von Digoxin um 6 % und zu einer Erhöhung der  $C_{\max}$  um 14 %. Diese Veränderungen wurden als klinisch nicht relevant eingestuft.

Empagliflozin hemmt in klinisch relevanten Plasmakonzentrationen *in-vitro* keinen der Aufnahme-Transporter beim Menschen wie OAT3, OATP1B1 und OATP1B3. Daher werden Arzneimittelwechselwirkungen mit Substraten dieser Aufnahme-Transporter als unwahrscheinlich angesehen.

Bei gesunden Probanden durchgeführte Wechselwirkungsstudien lassen darauf schließen, dass Empagliflozin keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Metformin, Glimperid, Pioglitazon, Sitagliptin, Linagliptin, Simvastatin, Warfarin, Ramipril, Digoxin, Diuretika und oralen Kontrazeptiva hat.

#### Metformin

#### *Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen*

##### *Alkohol*

Alkoholvergiftung ist mit einem erhöhten Risiko für eine Laktatazidose assoziiert, insbesondere in Zusammenhang mit Fasten, Mangelernährung oder Leberfunktionsstörung

##### *Kationische Arzneimittel*

Kationische Wirkstoffe, die renal durch tubuläre Sekretion ausgeschieden werden (z. B. Cimetidin) können mit Metformin interagieren, indem sie um gemeinsame renale tubuläre Transportsysteme konkurrieren.

##### *Jodhaltige Kontrastmittel*

Die Behandlung mit Metformin muss im Vorfeld oder zum Zeitpunkt des bildgebenden Verfahrens unterbrochen werden und darf frühestens 48 Stunden danach und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat, siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

#### Kombinationen, bei deren Anwendung Vorsicht geboten ist

Einige Arzneimittel können die Nierenfunktion ungünstig beeinflussen und dadurch das Risiko einer Laktatazidose erhöhen, wie z. B. NSARs einschließlich selektiver Cyclooxygenase(COX)-2-Hemmer, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und Diuretika, insbesondere Schleifendiuretika. Zu Beginn der Behandlung mit solchen Arzneimitteln oder bei ihrer Anwendung in Kombination mit Metformin ist eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion erforderlich.

Glukokortikoide (systemische und lokale Anwendung), Beta-2-Agonisten und Diuretika besitzen eine intrinsische hyperglykämische Wirkung. Der Patient sollte darüber informiert sein und sein Blutzucker häufiger kontrolliert werden, insbesondere zu Beginn der Behandlung mit solchen Arzneimitteln. Falls erforderlich, sollte die Dosis des blutzuckersenkenden Arzneimittels während der Therapie mit dem zusätzlichen Arzneimittel sowie bei dessen Absetzen angepasst werden.

#### Insulin und Insulin-Sekretagoga

Insulin und Insulin-Sekretagoga, wie z. B. Sulfonylharnstoffe, können das Risiko einer Hypoglykämie erhöhen. Bei Anwendung in Kombination mit Metformin muss daher unter Umständen die Dosis des Insulins oder Insulin-Sekretagogums reduziert werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung dieses Arzneimittels oder von Empagliflozin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zeigen, dass Empagliflozin in der Spätphase der Gestation in sehr geringem Ausmaß die Plazenta passiert, ergaben jedoch keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die frühe embryonale Entwicklung. Jedoch zeigten tierexperimentelle Studien unerwünschte Wirkungen auf die postnatale Entwicklung. Eine begrenzte Anzahl von Daten lässt vermuten, dass die Anwendung von Metformin bei schwangeren Frauen nicht mit einem erhöhten Risiko angeborener Missbildungen assoziiert ist. Tierexperimentelle Studien mit der Kombination von Empagliflozin und Metformin oder mit Metformin allein haben nur bei höheren Dosen von Metformin allein eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Wenn eine Patientin plant schwanger zu werden, und während einer Schwangerschaft, wird empfohlen, den Diabetes nicht mit diesem Arzneimittel zu behandeln, sondern Insulin anzuwenden, um den Blutzuckerspiegel so nah wie möglich am Normalwert zu halten, um das Risiko von Missbildungen des Foetus im Zusammenhang mit einem abnormen Blutzuckerspiegel zu senken.

### Stillzeit

Metformin geht in die Muttermilch über. Es wurden keine Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder von behandelten Müttern nachgewiesen. Es liegen keine Daten beim Menschen vor, ob Empagliflozin in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden Daten vom Tier zeigten, dass Empagliflozin und Metformin in die Milch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Dieses Arzneimittel soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

### Fertilität

Es wurden keine Studien mit diesem Arzneimittel oder mit Empagliflozin zu den Auswirkungen auf die Fertilität beim Menschen durchgeführt. Tierexperimentelle Studien mit Empagliflozin und Metformin ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Synjardy hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten angewiesen werden, Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, um eine Hypoglykämie beim Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen zu vermeiden, insbesondere wenn Synjardy in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und/oder Insulin angewendet wird.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In den klinischen Studien zur Beurteilung der Sicherheit von Empagliflozin als *Add-on*-Therapie zu Metformin wurden insgesamt 12.245 Patienten mit Typ-2-Diabetes behandelt, von denen 8.199 Patienten Empagliflozin als *Add-on*-Therapie zu Metformin entweder allein oder zusammen mit einem Sulfonylharnstoff, Pioglitazon oder Insulin erhielten.

In die placebokontrollierten Doppelblindstudien mit 18- bis 24-wöchiger Exposition waren 3.456 Patienten eingeschlossen, von denen 1.271 mit Empagliflozin 10 mg als *Add-on*-Therapie zu Metformin und 1.259 mit Empagliflozin 25 mg als *Add-on*-Therapie zu Metformin behandelt wurden. Die in klinischen Studien am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse waren Hypoglykämie in Kombination mit Insulin und/oder Sulfonylharnstoff, Harnwegsinfektionen, Infektionen des Genitaltrakts und verstärkte Harnausscheidung (siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen). In klinischen Studien mit Empagliflozin als *Add-on*-Therapie zu Metformin wurden im Vergleich zu den Nebenwirkungen der einzelnen Bestandteile keine zusätzlichen Nebenwirkungen festgestellt.

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach absoluter Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2: In placebokontrollierten Studien berichtete Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>		Vaginale Candidiasis, Vulvovaginitis, Balanitis und andere genitale Infektionen <sup>1,2</sup> ; Harnwegsinfektionen <sup>1,2</sup>			
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Hypoglykämie (bei Anwendung zusammen mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin) <sup>1</sup>	Durst <sup>2</sup>		Diabetische Ketoazidose <sup>a,b</sup>	Laktatazidose <sup>3</sup> , Vitamin-B12-Mangel <sup>3,4</sup>
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>		Geschmacksstörung <sup>3</sup>			
<i>Gefäß-erkrankungen</i>			Volumenmangel <sup>1,2</sup>		
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Gastrointestinale Symptome <sup>3,5</sup>				
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>					Auffällige Leberfunktions-tests <sup>3</sup> , Hepatitis <sup>3</sup>
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>		Pruritus (generalisiert) <sup>2,3</sup>			Erythem <sup>3</sup> Urtikaria <sup>3</sup>
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>		Verstärkte Harnausscheidung <sup>1,2</sup>	Dysurie <sup>2</sup>		
<i>Untersuchungen</i>		Serumlipide erhöht <sup>2,c</sup>	Kreatinin im Blut erhöht/ glomeruläre Filtrationsrate vermindert <sup>1</sup> Hämatokrit erhöht <sup>2,d</sup>		

<sup>1</sup> Siehe nachfolgende Unterabschnitte für weitere Informationen

<sup>2</sup> Unter Empagliflozin-Monotherapie festgestellte Nebenwirkungen

<sup>3</sup> Unter Metformin-Monotherapie festgestellte Nebenwirkungen

<sup>4</sup> Die Langzeitbehandlung mit Metformin war mit einer Verminderung der Vitamin-B12-Resorption verbunden, was sehr selten zu einem klinisch relevanten Vitamin-B12-Mangel (z. B. megaloblastische Anämie) führen kann.

<sup>5</sup> Gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Abdominalschmerzen und Appetitmangel treten meistens zu Beginn der Behandlung auf und gehen in den meisten Fällen spontan zurück.

<sup>a</sup> abgeleitet von Daten nach Markteinführung

<sup>b</sup> siehe Abschnitt 4.4

<sup>c</sup> Der mittlere prozentuale Anstieg gegenüber dem Ausgangswert für Empagliflozin 10 mg bzw. 25 mg versus Placebo betrug für Gesamtcholesterin 5,0 % bzw. 5,2 % versus 3,7 %; HDL-Cholesterin 4,6 % bzw. 2,7 % versus -0,5 %; LDL-Cholesterin 9,1 % bzw. 8,7 % versus 7,8 % und Triglyceride 5,4 % bzw. 10,8 % versus 12,1 %.

<sup>d</sup> Die mittleren Änderungen des Hämatokrits gegenüber dem Ausgangswert betrugen 3,6 % bzw. 4,0 % für Empagliflozin 10 mg bzw. 25 mg im Vergleich zu 0 % für Placebo. In der EMPA-REG-OUTCOME-Studie gingen die Hämatokritwerte nach einer Nachbeobachtungsphase von 30 Tagen nach Behandlungsende auf die Ausgangswerte zurück.

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### Hypoglykämie

Die Häufigkeit einer Hypoglykämie war abhängig von der Hintergrundtherapie in den betreffenden Studien und war bei Empagliflozin und Placebo als *Add-on*-Therapie zu Metformin, als *Add-on*-Therapie zu Linagliptin und Metformin sowie bei der Kombination von Empagliflozin und Metformin bei nicht vorbehandelten Patienten im Vergleich zu jenen, die Empagliflozin oder Metformin als Einzelsubstanzen erhielten, und als Ergänzung zur Standardtherapie, ähnlich. Die Häufigkeit war höher bei Gabe von Empagliflozin als *Add-on*-Therapie zu Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Empagliflozin 10 mg: 16,1 %, Empagliflozin 25 mg: 11,5 % und Placebo: 8,4 %) oder als *Add-on*-Therapie zu Insulin und Metformin (Empagliflozin 10 mg: 31,3 %, Empagliflozin 25 mg: 36,2 % und Placebo: 34,7 %).

### *Schwere Hypoglykämie (behandlungsbedürftige Ereignisse)*

Die Gesamthäufigkeit der Patienten mit schweren hypoglykämischen Ereignissen war gering (< 1 %) und bei Empagliflozin und Placebo als *Add-on*-Therapie zu Metformin sowie bei der Kombination von Empagliflozin und Metformin bei nicht vorbehandelten Patienten im Vergleich zu jenen, die Empagliflozin oder Metformin als Einzelsubstanzen erhielten, und als Ergänzung zur Standardtherapie, ähnlich. Schwere hypoglykämische Ereignisse traten bei 0,5 %, 0 % und 0,5 % der Patienten auf, die mit Empagliflozin 10 mg, Empagliflozin 25 mg bzw. Placebo als *Add-on*-Therapie zu Metformin und Insulin behandelt wurden. Bei der Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff sowie als *Add-on*-Therapie zu Linagliptin und Metformin hatte kein Patient ein schweres hypoglykämisches Ereignis.

### Harnwegsinfektionen

Die Gesamthäufigkeit der als unerwünschte Ereignisse angegebenen Harnwegsinfektionen war bei mit Metformin behandelten Patienten, die Empagliflozin 10 mg erhielten, höher (8,8 %) als bei den Patienten, die Empagliflozin 25 mg (6,6 %) oder Placebo (7,8 %) erhielten. Ähnlich wie mit Placebo wurden Harnwegsinfektionen auch mit Empagliflozin bei Patienten mit chronischen oder rezidivierenden Harnwegsinfektionen in der Anamnese häufiger beobachtet. Die Intensität (leicht/mittelgradig/schwer) der Harnwegsinfektionen war bei den mit Empagliflozin bzw. Placebo behandelten Patienten vergleichbar. Im Vergleich zu Placebo wurden Harnwegsinfektionen bei Frauen unter Empagliflozin 10 mg häufiger angegeben, aber nicht unter Empagliflozin 25 mg. Die Häufigkeit der Harnwegsinfektionen bei Männern war gering und in allen Behandlungsgruppen vergleichbar.

### Vaginale Candidiasis, Vulvovaginitis, Balanitis und andere genitale Infektionen

Vaginale Candidiasis, Vulvovaginitis, Balanitis und andere genitale Infektionen wurden bei den mit Metformin behandelten Patienten, die Empagliflozin 10 mg und Empagliflozin 25 mg erhielten, häufiger berichtet (4,0 % bzw. 3,9 %) als bei jenen, die Placebo erhielten (1,3 %). Diese Infektionen wurden bei den mit Empagliflozin behandelten Frauen im Vergleich zu Placebo häufiger angegeben. Der Unterschied in der Häufigkeit war bei Männern geringer ausgeprägt. Die Infektionen des Genitaltrakts waren von leichter bis mittlerer Intensität, keine war von schwerer Intensität.

### Verstärkte Harnausscheidung

Wie von dem Wirkmechanismus zu erwarten, wurde eine verstärkte Harnausscheidung (gemäß Suche nach vordefinierten Begriffen einschließlich Pollakisurie, Polyurie und Nykturie) bei den mit Metformin behandelten Patienten, die Empagliflozin 10 mg und Empagliflozin 25 mg erhielten, häufiger angegeben (3,0 % bzw. 2,9 %) als bei jenen, die Placebo als *Add-on*-Therapie zu Metformin erhielten (1,4 %). Die verstärkte Harnausscheidung war meist von leichter bis mittlerer Intensität. Die Häufigkeit der berichteten Nykturie war zwischen Placebo und Empagliflozin vergleichbar (< 1 %).

### Volumenmangel

Die Gesamthäufigkeit von Volumenmangelzuständen (einschließlich der vordefinierten Begriffe niedriger Blutdruck [bei ambulatorischer Langzeitmessung], niedriger systolischer Blutdruck, Dehydratation, Hypotonie, Hypovolämie, orthostatische Hypotonie und Synkope) war bei den mit Metformin behandelten Patienten, die Empagliflozin erhielten, gering: 0,6 % für Empagliflozin 10 mg, 0,3 % für Empagliflozin 25 mg und 0,1 % für Placebo. Die Wirkung von Empagliflozin auf die Glucoseausscheidung im Urin ist mit einer osmotischen Diurese verbunden, die den Hydrierungszustand von Patienten ab 75 Jahren beeinflussen könnte. Bei Patienten  $\geq 75$  Jahre wurde Volumenmangel nur bei einem einzigen Patienten angegeben, der mit Empagliflozin 25 mg als *Add-on*-Therapie zu Metformin behandelt wurde.

### Kreatinin im Blut erhöht/glomeruläre Filtrationsrate vermindert

Die Häufigkeit der Patienten mit erhöhtem Kreatinin im Blut und verminderter glomerulärer Filtrationsrate war zwischen Empagliflozin und Placebo als *Add-on*-Therapie zu Metformin insgesamt ähnlich (erhöhtes Kreatinin im Blut: Empagliflozin 10 mg 0,5 %, Empagliflozin 25 mg 0,1 %, Placebo 0,4 %; verminderte glomeruläre Filtrationsrate: Empagliflozin 10 mg 0,1 %, Empagliflozin 25 mg 0 %, Placebo 0,2 %).

Die initiale Zunahme von Kreatinin und die initiale Abnahme der geschätzten glomerulären Filtrationsrate bei den mit Empagliflozin als *Add-on*-Therapie zu Metformin behandelten Patienten waren im Allgemeinen von vorübergehender Natur. Die Erscheinungen klangen in der Regel unter fortlaufender Behandlung ab bzw. waren nach Absetzen des Arzneimittels reversibel.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Appendix V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

### Symptome

#### Empagliflozin

In kontrollierten klinischen Studien zeigte sich mit Einzeldosen von bis zu 800 mg Empagliflozin (entsprechend dem 32-Fachen der empfohlenen Tageshöchstdosis) bei gesunden Probanden und mit täglicher Anwendung mehrfacher Dosen von bis zu 100 mg Empagliflozin (entsprechend dem 4-Fachen der empfohlenen Tageshöchstdosis) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes keine Toxizität. Empagliflozin erhöhte die Glucoseausscheidung im Urin und führte dadurch zu einer Zunahme des Urinvolumens. Die beobachtete Zunahme des Urinvolumens war nicht dosisabhängig und ist klinisch nicht relevant. Beim Menschen liegen keine Erfahrungen mit Dosen über 800 mg vor.

#### Metformin

Bei Dosen bis zu 85 g Metformin wurde keine Hypoglykämie beobachtet, jedoch kam es unter diesen Umständen zu Laktatazidosen. Eine starke Überdosierung von Metformin oder gleichzeitig bestehende Risiken können zu einer Laktatazidose führen. Eine Laktatazidose ist ein medizinischer Notfall und muss stationär behandelt werden.

## Behandlung

Bei einer Überdosierung sollte eine auf den klinischen Zustand des Patienten abgestimmte Behandlung eingeleitet werden. Die wirksamste Methode zur Entfernung von Laktat und Metformin ist die Hämodialyse. Ob Empagliflozin durch Hämodialyse entfernt werden kann, wurde nicht untersucht.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Kombinationen mit oralen Antidiabetika, ATC-Code: A10BD20

#### Wirkmechanismus

Synjardy enthält eine Kombination aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln mit komplementärem Wirkmechanismus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes: Empagliflozin, ein Inhibitor des Natrium-Glucose-Cotransporters 2 (SGLT2), und Metforminhydrochlorid, ein Vertreter der Substanzklasse der Biguanide.

#### Empagliflozin

Empagliflozin ist ein reversibler, hochpotenter ( $IC_{50}$  von 1,3 nmol/l) und selektiver kompetitiver Inhibitor von SGLT2. Empagliflozin inhibiert nicht andere Glucosetransporter, die für den Glucosetransport in periphere Gewebe von Bedeutung sind, und ist für SGLT2 5.000-mal selektiver als für SGLT1, den maßgeblichen Transporter für die Glucoseresorption im Darm. SGLT2 wird in der Niere stark exprimiert, während die Expression in anderen Geweben fehlt oder sehr gering ist. Er ist der maßgebliche Transporter, der für die Rückresorption von Glucose aus dem glomerulären Filtrat zurück in den Blutkreislauf verantwortlich ist. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und Hyperglykämie wird eine größere Menge Glucose gefiltert und rückresorbiert.

Empagliflozin verbessert die Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes durch Reduktion der renalen Glucosерückresorption. Die von den Nieren über diesen glucuretischen Mechanismus entfernte Glucosemenge ist abhängig von der Blutglucosekonzentration und der GFR. Die Hemmung von SGLT2 bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und Hyperglykämie führt zu einer verstärkten Glucoseausscheidung im Urin. Darüber hinaus erhöht der Beginn einer Therapie mit Empagliflozin die Natriumausscheidung, was zu einer osmotischen Diurese und reduziertem intravaskulärem Volumen führt.

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes kam es sofort nach der ersten Dosis Empagliflozin zu einer Zunahme der Glucoseausscheidung im Urin, die über das Dosisintervall von 24 Stunden bestehen blieb. Die erhöhte Glucoseausscheidung im Urin blieb bis zum Ende der 4-wöchigen Behandlungsphase bestehen und betrug unter Empagliflozin 25 mg im Durchschnitt etwa 78 g/Tag. Die erhöhte Glucoseausscheidung im Urin führte bei Patienten mit Typ-2-Diabetes zu einer sofortigen Senkung der Plasmagluconespiegel.

Empagliflozin verbessert sowohl die Werte der Nüchtern-Plasmaglucones als auch der postprandialen Plasmaglucones. Der Wirkmechanismus von Empagliflozin ist unabhängig von der Funktion der Betazellen und vom Insulinstoffwechsel und trägt daher zu einem niedrigen Hypoglykämie-Risiko bei. Es wurde eine Verbesserung von Surrogatmarkern für die Betazellfunktion, darunter auch im Homeostasis Model Assessment- $\beta$  (HOMA- $\beta$ ) festgestellt. Zudem führt die Glucoseausscheidung im Urin zu einem Kalorienverlust, der mit einer Abnahme des Körperfetts und einer Reduktion des Körpergewichts einhergeht. Die mit Empagliflozin beobachtete Glucosurie ist mit einer leichten Diurese verbunden, die zu einer anhaltenden und mäßigen Blutdrucksenkung beitragen könnte. Die unter Empagliflozin beobachtete Glucosurie, Natriurese und osmotische Diurese können zur Verbesserung der kardiovaskulären Ergebnisse beitragen.

### Metformin

Metformin ist ein Biguanid mit blutzuckersenkender Wirkung und bewirkt eine Senkung sowohl des basalen als auch des postprandialen Blutzuckerspiegels. Es stimuliert nicht die Insulinsekretion und führt daher nicht zu Hypoglykämie.

Die Wirkung von Metformin beruht vermutlich auf 3 Mechanismen:

- Senkung der Glucoseproduktion in der Leber durch Hemmung der Gluconeogenese und der Glykogenolyse,
- Erhöhung der Insulinempfindlichkeit in der Muskulatur und damit Verbesserung der peripheren Glucoseaufnahme und -verwertung
- und Verzögerung der intestinalen Glucoseresorption.

Metformin stimuliert die intrazelluläre Glykogensynthese durch seine Wirkung auf die Glykogensynthese. Metformin erhöht die Transportkapazität aller bisher bekannten membranständigen Glucosetransporter (GLUTs).

Beim Menschen besitzt Metformin unabhängig von seiner Wirkung auf den Blutzuckerspiegel eine positive Wirkung auf den Fettstoffwechsel. Dies wurde in therapeutischen Dosen in kontrollierten, mittelfristigen oder Langzeitstudien nachgewiesen: Metformin führt zu einer Senkung des Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin- und Triglyceridspiegels.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Sowohl die Verbesserung der Blutzuckerkontrolle als auch die Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität sind ein integraler Bestandteil der Behandlung des Typ-2-Diabetes.

Die blutzuckersenkende Wirksamkeit und die kardiovaskulären Ergebnisse wurden bei insgesamt 10.366 Patienten mit Typ-2-Diabetes beurteilt, die in 9 doppelblinden, placebo- oder aktivkontrollierten klinischen Studien von mindestens 24-wöchiger Dauer behandelt wurden und von denen 2.950 Patienten Empagliflozin 10 mg und 3.701 Empagliflozin 25 mg als *Add-on*-Therapie zu Metformin erhielten. Von diesen wurden 266 Patienten bzw. 264 Patienten mit Empagliflozin 10 mg bzw. mit Empagliflozin 25 mg als *Add-on*-Therapie zu Metformin plus Insulin behandelt.

Die Behandlung mit Empagliflozin in Kombination mit Metformin mit oder ohne andere Antidiabetika (Pioglitazon, Sulfonylharnstoff, DPP-4-Inhibitoren und Insulin) führte zu einer klinisch relevanten Verbesserung des HbA1c, der Nüchtern-Plasmaglucose (NPG), des Körpergewichts sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Im Vergleich zu Empagliflozin 10 mg und Placebo wurde mit Empagliflozin 25 mg bei einem höheren Anteil der Patienten ein HbA1c-Zielwert unter 7 % erreicht und weniger Patienten benötigten eine zusätzliche blutzuckersenkende Bedarfsmedikation. Bei Patienten ab 75 Jahren wurde unter der Behandlung mit Empagliflozin eine numerisch geringere Reduktion des HbA1c beobachtet. Ein höherer HbA1c-Ausgangswert war mit einer größeren Abnahme des HbA1c verbunden. Darüber hinaus reduzierte Empagliflozin als Ergänzung zur Standardtherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und bestehender kardiovaskulärer Erkrankung die kardiovaskuläre Mortalität.

### Empagliflozin als Add-on-Therapie zu Metformin, Sulfonylharnstoff, Pioglitazon

Empagliflozin führte als *Add-on*-Therapie zu Metformin, zu Metformin und einem Sulfonylharnstoff oder zu Pioglitazon und Metformin im Vergleich zu Placebo zu einer statistisch signifikanten ( $p < 0,0001$ ) Abnahme des HbA1c und des Körpergewichts (Tabelle 3). Zudem führte es im Vergleich zu Placebo zu einer klinischen bedeutsamen Abnahme der NPG sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks.

In der doppelblinden, placebokontrollierten Verlängerungsperiode dieser Studien blieben die Reduktionen von HbA1c, Körpergewicht und Blutdruck bis Woche 76 bestehen.

Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse der placebokontrollierten Studien über 24 Wochen

<b>Add-on-Therapie zu Metformin<sup>a</sup></b>			
	<b>Placebo</b>	<b>Empagliflozin</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	207	217	213
<b>HbA1c (%)</b>			
Ausgangswert (Mittelwert)	7,90	7,94	7,86
Änderung gegenüber dem Ausgangswert <sup>1</sup>	-0,13	-0,70	-0,77
Unterschied gegenüber Placebo <sup>1</sup> (97,5 %-KI)		-0,57* (-0,72; -0,42)	-0,64* (-0,79; -0,48)
N	184	199	191
<b>Patienten (%) mit HbA1c-Ausgangswert <math>\geq</math> 7 %, die einen HbA1c-Wert &lt; 7 % erreichten<sup>2</sup></b>	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
<b>Körpergewicht (kg)</b>			
Ausgangswert (Mittelwert)	79,73	81,59	82,21
Änderung gegenüber dem Ausgangswert <sup>1</sup>	-0,45	-2,08	-2,46
Unterschied gegenüber Placebo <sup>1</sup> (97,5 %-KI)		-1,63* (-2,17; -1,08)	-2,01* (-2,56; -1,46)
N	207	217	213
<b>SBD (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Ausgangswert (Mittelwert)	128,6	129,6	130,0
Änderung gegenüber dem Ausgangswert <sup>1</sup>	-0,4	-4,5	-5,2
Unterschied gegenüber Placebo <sup>1</sup> (95 %-KI)		-4,1* (-6,2; -2,1)	-4,8* (-6,9; -2,7)
<b>Add-on-Therapie zu Metformin und einem Sulfonylharnstoff<sup>a</sup></b>			
	<b>Placebo</b>	<b>Empagliflozin</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	225	225	216
<b>HbA1c (%)</b>			
Ausgangswert (Mittelwert)	8,15	8,07	8,10
Änderung gegenüber dem Ausgangswert <sup>1</sup>	-0,17	-0,82	-0,77
Unterschied gegenüber Placebo <sup>1</sup> (97,5 %-KI)		-0,64* (-0,79; -0,49)	-0,59* (-0,74; -0,44)
N	216	209	202
<b>Patienten (%) mit HbA1c-Ausgangswert <math>\geq</math> 7 %, die einen HbA1c-Wert &lt; 7 % erreichten<sup>2</sup></b>	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
<b>Körpergewicht (kg)</b>			
Ausgangswert (Mittelwert)	76,23	77,08	77,50
Änderung gegenüber dem Ausgangswert <sup>1</sup>	-0,39	-2,16	-2,39
Unterschied gegenüber Placebo <sup>1</sup> (97,5 %-KI)		-1,76* (-2,25; -1,28)	-1,99* (-2,48; -1,50)

N	225	225	216
<b>SBD (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Ausgangswert (Mittelwert)	128,8	128,7	129,3
Änderung gegenüber dem Ausgangswert <sup>1</sup>	-1,4	-4,1	-3,5
Unterschied gegenüber Placebo <sup>1</sup> (95 %-KI)		-2,7 (-4,6; -0,8)	-2,1 (-4,0; -0,2)
<b>Add-on-Therapie zu Pioglitazon + Metformin<sup>b</sup></b>			
	<b>Placebo</b>	<b>Empagliflozin</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	124	125	127
<b>HbA1c (%)</b>			
Ausgangswert (Mittelwert)	8,15	8,07	8,10
Änderung gegenüber dem Ausgangswert <sup>1</sup>	-0,11	-0,55	-0,70
Unterschied gegenüber Placebo <sup>1</sup> (97,5 %-KI)		-0,45* (-0,69; -0,21)	-0,60* (-0,83; -0,36)
N	118	116	123
<b>Patienten (%) mit HbA1c-Ausgangswert ≥ 7 %, die einen HbA1c-Wert &lt; 7 % erreichten<sup>2</sup></b>	8,5	22,4	28,5
N	124	125	127
<b>Körpergewicht (kg)</b>			
Ausgangswert (Mittelwert)	79,45	79,44	80,98
Änderung gegenüber dem Ausgangswert <sup>1</sup>	0,40	-1,74	-1,59
Unterschied gegenüber Placebo <sup>1</sup> (97,5 %-KI)		-2,14* (-2,93; -1,35)	-2,00* (-2,78; -1,21)
N	124	125	127
<b>SBD (mmHg)<sup>2,3</sup></b>			
Ausgangswert (Mittelwert)	125,5	126,3	126,3
Änderung gegenüber dem Ausgangswert <sup>1</sup>	0,8	-3,5	-3,3
Unterschied gegenüber Placebo <sup>1</sup> (95 %-KI)		-4,2** (-6,94; -1,53)	-4,1** (-6,76; -1,37)

<sup>a</sup> Gesamtkollektiv mit Fortschreibung des letzten verfügbaren Wertes (LOCF) vor Gabe einer zusätzlichen blutzuckersenkenden Bedarfstherapie

<sup>b</sup> Subgruppenanalyse von Patienten unter zusätzlicher Hintergrundtherapie mit Metformin (Gesamtkollektiv, LOCF)

<sup>1</sup> für Ausgangswert adjustierter Mittelwert

<sup>2</sup> im Rahmen des sequenziellen konfirmatorischen Testverfahrens nicht für statistische Signifikanz evaluiert

<sup>3</sup> LOCF, Werte nach antihypertensiver Bedarfsmedikation zensiert

\* p-Wert < 0,0001

\*\* p-Wert < 0,01

### *Empagliflozin in Kombination mit Metformin bei nicht vorbehandelten Patienten*

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin bei nicht vorbehandelten Patienten wurde in einer 24-wöchigen Studie mit faktoriellem Design untersucht. Die Behandlung mit Empagliflozin in Kombination mit Metformin (5 mg und 500 mg; 5 mg und 1.000 mg; 12,5 mg und 500 mg sowie 12,5 mg und 1.000 mg jeweils zweimal täglich) führte zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des HbA1c (Tabelle 4) sowie zu einer größeren Abnahme der NPG (im Vergleich zu den Einzelsubstanzen) und des Körpergewichts (im Vergleich zu Metformin).

Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse des Vergleichs von Empagliflozin in Kombination mit Metformin zu den Einzelsubstanzen nach 24 Wochen<sup>a</sup>

	Empagliflozin 10 mg <sup>b</sup>			Empagliflozin 25 mg <sup>b</sup>			Metformin <sup>c</sup>	
	+ Met 1.000 mg <sup>c</sup>	+ Met 2.000 mg <sup>c</sup>	Kein Met	+ Met 1.000 mg <sup>c</sup>	+ Met 2.000 mg <sup>c</sup>	Kein Met	1.000 mg	2.000 mg
N	169	171	172	170	170	167	171	170
<b>HbA1c (%)</b>								
Ausgangswert (Mittelwert)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Änderung gegenüber dem Ausgangswert <sup>1</sup>	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Vergleich vs. Empa (95 %-KI) <sup>1</sup>	-0,63* (-0,86, -0,40)	-0,72* (-0,96, -0,49)		-0,57* (-0,81, -0,34)	-0,72* (-0,95, -0,48)			
Vergleich vs. Met (95 %-KI) <sup>1</sup>	-0,79* (-1,03, -0,56)	-0,33* (-0,56, -0,09)		-0,75* (-0,98, -0,51)	-0,33* (-0,56, -0,10)			

Met = Metformin; Empa = Empagliflozin

<sup>1</sup> für Ausgangswert adjustierter Mittelwert

<sup>a</sup> Die Analysen wurden am Gesamtkollektiv unter Verwendung der beobachteten Fälle durchgeführt

<sup>b</sup> Verabreicht in zwei aufgeteilten gleich großen Dosen pro Tag bei Gabe zusammen mit Metformin

<sup>c</sup> Verabreicht in zwei aufgeteilten gleich großen Dosen pro Tag

\* $p \leq 0,0062$  für HbA1c

### *Empagliflozin bei Patienten mit nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin und Linagliptin*

Bei Patienten mit nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin und Linagliptin 5 mg führte die Behandlung mit Empagliflozin 10 mg oder 25 mg im Vergleich zu Placebo zu einer statistisch signifikanten ( $p < 0,0001$ ) Abnahme des HbA1c-Werts und des Körpergewichts (Tabelle 5). Zudem führte es im Vergleich zu Placebo zu einer klinisch bedeutsamen Abnahme der NPG sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks.

Tabelle 5: Wirksamkeitsergebnisse einer placebokontrollierten Studie über 24 Wochen bei Patienten mit nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin und Linagliptin 5 mg

<b>Add-on-Therapie zu Metformin und Linagliptin 5 mg</b>			
	<b>Placebo<sup>5</sup></b>	<b>Empagliflozin<sup>6</sup></b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	106	109	110
<b>HbA1c (%)<sup>3</sup></b>			
Ausgangswert (Mittelwert)	7,96	7,97	7,97
Änderung gegenüber dem Ausgangswert <sup>1</sup>	0,14	-0,65	-0,56
Unterschied gegenüber Placebo (95%-KI)		-0,79* (-1,02; -0,55)	-0,70* (-0,93; -0,46)
N	100	100	107
<b>Patienten (%) mit HbA1c-Ausgangswert <math>\geq</math> 7 %, die einen HbA1c-Wert <math>&lt;</math> 7 % erreichten<sup>2</sup></b>	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
<b>Körpergewicht (kg)<sup>3</sup></b>			
Ausgangswert (Mittelwert)	82,3	88,4	84,4
Änderung gegenüber dem Ausgangswert <sup>1</sup>	-0,3	-3,1	-2,5
Unterschied gegenüber Placebo (95 %-KI)		-2,8* (-3,5; -2,1)	-2,2* (-2,9; -1,5)
N	106	109	110
<b>SBD (mmHg)<sup>4</sup></b>			
Ausgangswert (Mittelwert)	130,1	130,4	131,0
Änderung gegenüber dem Ausgangswert <sup>1</sup>	-1,7	-3,0	-4,3
Unterschied gegenüber Placebo (95 %-KI)		-1,3 (-4,2; 1,7)	-2,6 (-5,5; 0,4)

<sup>1</sup> für Ausgangswert adjustierter Mittelwert

<sup>2</sup> nicht für statistische Signifikanz evaluiert; nicht Teil des sequenziellen konfirmatorischen Testverfahrens für die sekundären Endpunkte

<sup>3</sup> Das MMRM-Modell am Gesamtkollektiv (beobachtete Fälle) umfasste HbA1c-Ausgangswert, eGFR-Ausgangswert (MDRD), geographische Region, Visite, Behandlung sowie Interaktion zwischen Visite und Behandlung. Beim Gewicht war das Ausgangsgewicht eingeschlossen.

<sup>4</sup> Das MMRM-Modell umfasste SBD- und HbA1c-Ausgangswert als lineare Kovariate(n) sowie eGFR-Ausgangswert, geographische Region, Behandlung, Visite und Interaktion zwischen Visite und Behandlung als feste Effekte.

<sup>5</sup> Der Placebogruppe randomisiert zugeordnete Patienten erhielten das Placebo plus Linagliptin 5 mg mit Metformin als Hintergrundtherapie.

<sup>6</sup> Patienten, die randomisiert der Gruppe mit Empagliflozin 10 mg bzw. 25 mg zugeordnet wurden, erhielten Empagliflozin 10 mg bzw. 25 mg und Linagliptin 5 mg mit Metformin als Hintergrundtherapie.

\* p-Wert  $<$  0,0001

In einer präspezifizierten Patientensubgruppe mit einem HbA1c-Ausgangswert von 8,5 % oder höher betrug die Abnahme des HbA1c-Werts gegenüber dem Ausgangswert mit Empagliflozin 10 mg oder 25 mg nach 24 Wochen -1,3 % (p  $<$  0,0001) im Vergleich zu Placebo.

### Empagliflozin als Add-on-Therapie zu Metformin im Vergleich zu Glimepirid, 24-Monats-Daten

In einer Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin 25 mg versus Glimepirid (bis zu 4 mg pro Tag) bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin allein führte die tägliche Einnahme von Empagliflozin im Vergleich zu Glimepirid zu einer stärkeren Abnahme des HbA1c (Tabelle 6) und zu einer klinisch relevanten Abnahme der NPG. Im Vergleich zu Glimepirid führte die einmal tägliche Einnahme von Empagliflozin zu einer statistisch signifikanten Reduktion von Körpergewicht, systolischem und diastolischem Blutdruck. Zudem war der Anteil von Patienten mit hypoglykämischen Ereignissen statistisch signifikant niedriger als mit Glimepirid (2,5 % für Empagliflozin, 24,2 % für Glimepirid,  $p < 0,0001$ ).

Tabelle 6: Wirksamkeitsergebnisse in einer aktivkontrollierten Studie zum Vergleich von Empagliflozin und Glimepirid als Add-on-Therapie zu Metformin<sup>a</sup> nach 104 Wochen

	<b>Empagliflozin 25 mg</b>	<b>Glimepirid<sup>b</sup></b>
N	765	780
<b>HbA1c (%)</b>		
Ausgangswert (Mittelwert)	7,92	7,92
Änderung gegenüber dem Ausgangswert <sup>1</sup>	-0,66	-0,55
Unterschied gegenüber Glimepirid <sup>1</sup> (97,5 %-KI)	-0,11* (-0,20; -0,01)	
N	690	715
<b>Patienten (%) mit HbA1c-Ausgangswert ≥ 7 %, die einen HbA1c-Wert &lt; 7 % erreichten<sup>2</sup></b>	33,6	30,9
N	765	780
<b>Körpergewicht (kg)</b>		
Ausgangswert (Mittelwert)	82,52	83,03
Änderung gegenüber dem Ausgangswert <sup>1</sup>	-3,12	1,34
Unterschied gegenüber Glimepirid <sup>1</sup> (97,5 %-KI)	-4,46** (-4,87; -4,05)	
N	765	780
<b>SBD (mmHg)<sup>3</sup></b>		
Ausgangswert (Mittelwert)	133,4	133,5
Änderung gegenüber dem Ausgangswert <sup>1</sup>	-3,1	2,5
Unterschied gegenüber Glimepirid <sup>1</sup> (97,5 %-KI)	-5,6** (-7,0; -4,2)	

<sup>a</sup> Gesamtkollektiv mit Fortschreibung des letzten verfügbaren Wertes (LOCF) vor Gabe einer zusätzlichen blutzuckersenkenden Bedarfstherapie

<sup>b</sup> bis zu 4 mg Glimepirid

<sup>1</sup> für Ausgangswert adjustierter Mittelwert

<sup>2</sup> im Rahmen des sequenziellen konfirmatorischen Testverfahrens nicht für statistische Signifikanz evaluiert

<sup>3</sup> LOCF, Werte nach antihypertensiver Bedarfsmedikation zensiert

\* p-Wert < 0,0001 für Nichtunterlegenheit und p-Wert = 0,0153 für Überlegenheit

\*\* p-Wert < 0,0001

### Add-on-Therapie zu Insulin

#### Empagliflozin als Add-on-Therapie zu mehrfachen täglichen Insulininjektionen

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin als Add-on-Therapie zu mehrmals täglich verabreichtem Insulin mit begleitender Metformin-Therapie wurden in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit einer Dauer von 52 Wochen untersucht. In den ersten 18 Wochen und den letzten 12 Wochen wurde die Insulindosis stabil gehalten, zwischen Woche 19 und 40 jedoch angepasst, um präprandiale Glucosewerte < 100 mg/dl (5,5 mmol/l) und postprandiale Glucosewerte < 140 mg/dl (7,8 mmol/l) zu erreichen.

Bis zur Woche 18 führte Empagliflozin im Vergleich zu Placebo zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des HbA1c (Tabelle 7).

Nach 52 Wochen führte die Behandlung mit Empagliflozin im Vergleich zu Placebo zu einer statistisch signifikanten Abnahme des HbA1c sowie zu einer Insulin-Ersparnis. Zudem führte Empagliflozin zu einer Abnahme des Körpergewichts.

Tabelle 7: Wirksamkeitsergebnisse einer placebokontrollierten Studie mit Empagliflozin als *Add-on*-Therapie zu täglichen multiplen Insulin-Dosen mit begleitender Metformin-Therapie nach 18 und 52 Wochen

	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	135	128	137
<b>HbA1c (%) in Woche 18<sup>a</sup></b>			
Ausgangswert (Mittelwert)	8,29	8,42	8,29
Änderung gegenüber dem Ausgangswert <sup>1</sup>	-0,58	-0,99	-1,03
Unterschied gegenüber Placebo <sup>1</sup> (97,5 %-KI)		-0,41* (-0,61; -0,21)	-0,45* (-0,65; -0,25)
N	86	84	87
<b>HbA1c (%) in Woche 52<sup>b</sup></b>			
Ausgangswert (Mittelwert)	8,26	8,43	8,38
Änderung gegenüber dem Ausgangswert <sup>1</sup>	-0,86	-1,23	-1,31
Unterschied gegenüber Placebo <sup>1</sup> (97,5 %-KI)		-0,37** (-0,67; -0,08)	-0,45* (-0,74; -0,16)
N	84	84	87
<b>Patienten (%) mit HbA1c-Ausgangswert <math>\geq</math> 7 %, die in Woche 52 einen HbA1c-Wert &lt; 7 % erreichten<sup>b,2</sup></b>	27,4	41,7	48,3
N	86	83	86
<b>Insulin-Dosis (I.E./Tag) in Woche 52<sup>b,3</sup></b>			
Ausgangswert (Mittelwert)	91,01	91,77	90,22
Änderung gegenüber dem Ausgangswert <sup>1</sup>	12,84	0,22	-2,25
Unterschied gegenüber Placebo <sup>1</sup> (97,5 %-KI)		-12,61** (-21,43; -3,80)	-15,09** (-23,79; -6,40)
N	86	84	87
<b>Körpergewicht (kg) in Woche 52<sup>b</sup></b>			
Ausgangswert (Mittelwert)	97,78	98,86	94,93
Änderung gegenüber dem Ausgangswert <sup>1</sup>	0,42	-2,47	-1,94
Unterschied gegenüber Placebo <sup>1</sup> (97,5 %-KI)		-2,89* (-4,29; -1,49)	-2,37* (-3,75; -0,98)

<sup>a</sup> Subgruppenanalyse von Patienten unter zusätzlicher Hintergrundtherapie mit Metformin (Gesamtkollektiv, LOCF)

<sup>b</sup> Subgruppenanalyse von Patienten unter zusätzlicher Hintergrundtherapie mit Metformin (PPS-Completer, LOCF)

<sup>1</sup> für Ausgangswert adjustierter Mittelwert

<sup>2</sup> im Rahmen des sequenziellen konfirmatorischen Testverfahrens nicht für statistische Signifikanz evaluiert

<sup>3</sup> Woche 19-40: am Zielwert ausgerichtetes Schema für die Anpassung der Insulin-Dosis, um vordefinierte Glucose-Zielwerte zu erreichen (präprandial < 100 mg/dl (5,5 mmol/l), postprandial < 140 mg/dl (7,8 mmol/l))

\* p-Wert ≤ 0,0005

\*\* p-Wert < 0,005

#### *Empagliflozin als Add-on-Therapie zu Basalinsulin*

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin als *Add-on*-Therapie zu Basalinsulin mit begleitender Metformin-Therapie wurden in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit einer Dauer von 78 Wochen untersucht. In den ersten 18 Wochen wurde die Insulindosis stabil gehalten, in den folgenden 60 Wochen jedoch angepasst, um einen NPG-Wert < 110 mg/dl zu erreichen.

Bis zur Woche 18 führte Empagliflozin zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des HbA1c. Im Vergleich zu Placebo erreichte ein größerer Teil der mit Empagliflozin behandelten Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert von ≥ 7,0 % einen HbA1c-Zielwert von < 7 % (Tabelle 8).

Nach 78 Wochen blieb die Abnahme des HbA1c und der insulinsparende Effekt von Empagliflozin erhalten. Zudem führte Empagliflozin zu einer Abnahme von NPG, Körpergewicht und Blutdruck.

Tabelle 8: Wirksamkeitsergebnisse einer placebokontrollierten Studie mit Empagliflozin als *Add-on*-Therapie zu Basalinsulin mit Metformin nach 18 und 78 Wochen<sup>a</sup>

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
N	96	107	99
<b>HbA1c (%) in Woche 18</b>			
Ausgangswert (Mittelwert)	8,02	8,21	8,35
Änderung gegenüber dem Ausgangswert <sup>1</sup>	-0,09	-0,62	-0,72
Unterschied gegenüber Placebo <sup>1</sup> (97,5 %-KI)		-0,54* (-0,77; -0,30)	-0,63* (-0,88; -0,39)
N	89	105	94
<b>HbA1c (%) in Woche 78</b>			
Ausgangswert (Mittelwert)	8,03	8,24	8,29
Änderung gegenüber dem Ausgangswert <sup>1</sup>	-0,08	-0,42	-0,71
Unterschied gegenüber Placebo <sup>1</sup> (97,5 %-KI)		-0,34** (-0,64; -0,05)	-0,63* (-0,93; -0,33)
N	89	105	94
<b>Basalinsulin-Dosis (I.E./Tag) in Woche 78</b>			
Ausgangswert (Mittelwert)	49,61	47,25	49,37
Änderung gegenüber dem Ausgangswert <sup>1</sup>	4,14	-2,07	-0,28
Unterschied gegenüber Placebo <sup>1</sup> (97,5 %-KI)		-6,21** (-11,81; -0,61)	-4,42 (-10,18; 1,34)

<sup>a</sup> Subgruppenanalyse des Gesamtkollektivs für Patienten unter zusätzlicher Hintergrundtherapie mit Metformin – Completer mit Fortschreibung des letzten verfügbaren Wertes (LOCF) vor Gabe einer zusätzlichen blutzuckersenkenden Bedarfstherapie

<sup>1</sup> für Ausgangswert adjustierter Mittelwert

\* p-Wert < 0,0001

\*\* p-Wert ≤ 0,025

### Empagliflozin und Linagliptin als Add-on-Therapie zu Metformin

In einer Doppelblindstudie mit Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle führte die 24-wöchige Behandlung mit beiden Dosen von Empagliflozin plus Linagliptin als *Add-on*-Therapie zu Metformin zu einer statistisch signifikanten ( $p < 0,0001$ ) Abnahme des HbA1c (Änderung gegenüber dem Ausgangswert von -1,08 % für Empagliflozin 10 mg plus Linagliptin 5 mg, -1,19 % für Empagliflozin 25 mg plus Linagliptin 5 mg, -0,70 % für Linagliptin 5 mg). Im Vergleich zu Linagliptin 5 mg führten beide Dosen von Empagliflozin plus Linagliptin 5 mg zu einer statistisch signifikanten Abnahme von NPG und Blutdruck. Unter beiden Dosen kam es zu einer ähnlichen, statistisch signifikanten Abnahme des Körpergewichts, ausgedrückt in kg und prozentualer Veränderung. Im Vergleich zu Linagliptin 5 mg erreichte ein größerer Teil der Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert von  $\geq 7,0$  %, die mit Empagliflozin plus Linagliptin behandelt wurden, einen HbA1c-Zielwert von  $< 7$  %. Klinisch bedeutsame Abnahmen des HbA1c blieben 52 Wochen lang bestehen.

### Empagliflozin zweimal täglich versus einmal täglich als Add-on-Therapie zu Metformin

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin zweimal täglich versus einmal täglich (Tagesdosis von 10 mg und 25 mg) als *Add-on*-Therapie wurden bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin-Monotherapie in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit einer Dauer von 16 Wochen untersucht. Alle Behandlungen mit Empagliflozin führten nach 16 Wochen im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Abnahme des HbA1c gegenüber dem Ausgangswert (Gesamtmittelwert 7,8 %). Die zweimal tägliche Gabe von Empagliflozin bei einer Hintergrundtherapie mit Metformin versus der einmal täglichen Gabe führte zu einer vergleichbaren Abnahme des HbA1c mit einem Unterschied in der Abnahme des HbA1c von Studienbeginn bis Woche 16 von -0,02 % (95 %-KI -0,16; 0,13) für Empagliflozin 5 mg zweimal täglich versus 10 mg einmal täglich und -0,11 % (95 %-KI -0,26; 0,03) für Empagliflozin 12,5 mg zweimal täglich versus 25 mg einmal täglich.

### Kardiovaskuläre Ergebnisse

Die doppelblinde, placebokontrollierte EMPA-REG-OUTCOME-Studie verglich gepoolte Dosisstärken von Empagliflozin 10 mg und 25 mg mit Placebo als Ergänzung zur Standardtherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und bestehender kardiovaskulärer Erkrankung. Insgesamt wurden 7.020 Patienten behandelt (Empagliflozin 10 mg: 2.345, Empagliflozin 25 mg: 2.342, Placebo: 2.333) und für eine mediane Dauer von 3,1 Jahren nachbeobachtet. Das Durchschnittsalter betrug 63 Jahre, der mittlere HbA1c-Wert lag bei 8,1 % und 71,5 % waren Männer. Vor Studienbeginn wurden 74 % der Patienten mit Metformin, 48 % mit Insulin und 43 % mit einem Sulfonylharnstoff behandelt. Etwa die Hälfte der Patienten (52,2 %) hatte eine eGFR von 60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 17,8 % von 45-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und 7,7 % von 30-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Nach 12 Wochen wurde eine adjustierte mittlere (SE) Verbesserung des HbA1c im Vergleich zum Ausgangswert um 0,11 % (0,02) in der Placebogruppe und um 0,65 % (0,02) bzw. 0,71 % (0,02) in der Gruppe mit Empagliflozin 10 mg bzw. mit 25 mg beobachtet. Nach den ersten 12 Wochen wurde die Blutzuckerkontrolle unabhängig von der Studienbehandlung optimiert. Somit war der Effekt nach 94 Wochen mit einer adjustierten mittleren (SE) Verbesserung des HbA1c um 0,08 % (0,02) in der Placebogruppe und um 0,50 % (0,02) bzw. 0,55 % (0,02) in der Gruppe mit Empagliflozin 10 mg bzw. mit 25 mg abgemildert.

Empagliflozin erwies sich gegenüber Placebo bei der Reduktion des primären kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt oder nicht tödlichem Schlaganfall überlegen. Die therapeutische Wirkung war vor allem auf eine signifikante Reduktion des kardiovaskulären Todes zurückzuführen, bei nicht signifikanter Veränderung des nicht tödlichen Myokardinfarkts oder des nicht tödlichen Schlaganfalls. Die Reduktion des kardiovaskulären Todes war bei Empagliflozin 10 mg und 25 mg vergleichbar (Abbildung 1) und wurde durch ein längeres Gesamtüberleben bestätigt (Tabelle 9).

Die Wirksamkeit hinsichtlich der Prävention der kardiovaskulären Mortalität wurde bei Anwendern von DPP-4-Inhibitoren oder bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe nicht abschließend bestätigt, da diese Patientengruppen in der EMPA-REG-OUTCOME-Studie nicht ausreichend vertreten waren.

Tabelle 9: Therapeutische Wirkung bezogen auf den primären zusammengesetzten Endpunkt, seine Komponenten und die Mortalität<sup>a</sup>

	<b>Placebo</b>	<b>Empagliflozin<sup>b</sup></b>
N	2.333	4.687
<b>Zeit bis zum ersten Ereignis von kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem MI oder nicht tödlichem Schlaganfall N (%)</b>	282 (12,1)	490 (10,5)
Hazard Ratio vs. Placebo (95,02 %-KI) <sup>*</sup>		0,86 (0,74; 0,99)
p-Wert für Überlegenheit		0,0382
<b>Kardiovaskulärer Tod N (%)</b>	137 (5,9)	172 (3,7)
Hazard Ratio vs. Placebo (95 %-KI)		0,62 (0,49; 0,77)
p-Wert		< 0,0001
<b>Nicht tödlicher MI N (%)</b>	121 (5,2)	213 (4,5)
Hazard Ratio vs. Placebo (95 %-KI)		0,87 (0,70; 1,09)
p-Wert		0,2189
<b>Nicht tödlicher Schlaganfall N (%)</b>	60 (2,6)	150 (3,2)
Hazard Ratio vs. Placebo (95 %-KI)		1,24 (0,92; 1,67)
p-Wert		0,1638
<b>Mortalität jeder Ursache N (%)</b>	194 (8,3)	269 (5,7)
Hazard Ratio vs. Placebo (95 %-KI)		0,68 (0,57; 0,82)
p-Wert		< 0,0001
<b>Nicht kardiovaskuläre Mortalität N (%)</b>	57 (2,4)	97 (2,1)
Hazard Ratio vs. Placebo (95 %-KI)		0,84 (0,60; 1,16)

MI = Myokardinfarkt

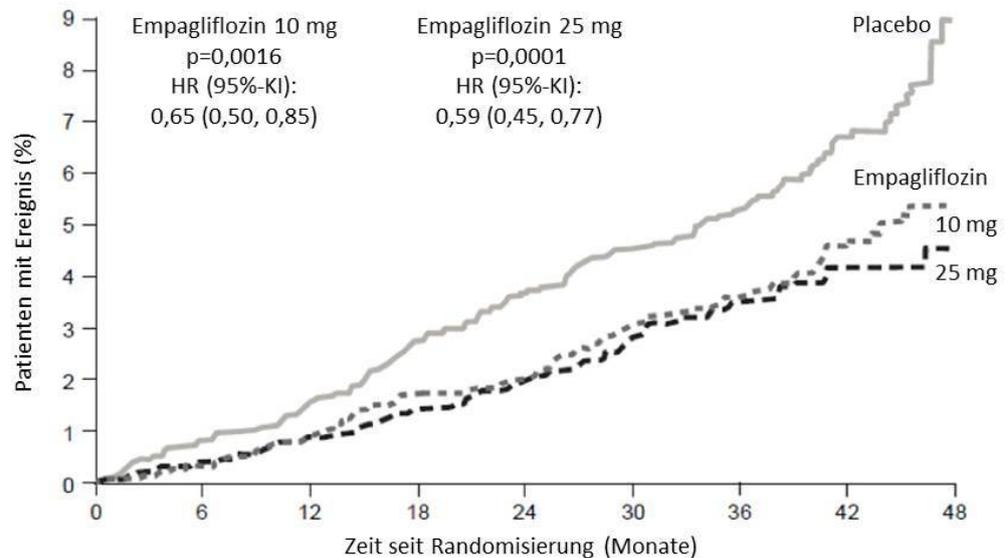
<sup>a</sup> *Treated Set* (TS), d. h. Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienpräparates erhalten haben

<sup>b</sup> Gepoolte Dosisstärken von Empagliflozin 10 mg und 25 mg

\* Da Daten aus der Studie in eine Zwischenanalyse eingeschlossen wurden, wurde ein zweiseitiges 95,02 %-Konfidenzintervall angegeben, das einem p-Wert von weniger als 0,0498 für Signifikanz entspricht.

Abbildung 1: Zeit bis zum Eintreten des kardiovaskulären Todes in der EMPA-REG-OUTCOME-Studie

### Individuelle Empagliflozin-Dosierungen versus Placebo



Anzahl der Patienten	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin 10 mg	2.345	2.327	2.305	2.274	2.055	1.542	1.303	847	201
Empagliflozin 25 mg	2.342	2.324	2.303	2.282	2.073	1.537	1.314	875	213
Placebo	2.333	2.303	2.280	2.243	2.012	1.503	1.281	825	177

#### Postprandialer 2-Stunden-Glucosewert

Die Behandlung mit Empagliflozin als *Add on*-Therapie zu Metformin oder zu Metformin plus Sulfonylharnstoff führte nach 24 Wochen zu einer klinisch bedeutsamen Abnahme des postprandialen 2 Stunden-Glucosewertes (Mahlzeittoleranztest) (*Add on*-Therapie zu Metformin: Placebo +5,9 mg/dl, Empagliflozin 10 mg -46,0 mg/dl, Empagliflozin 25 mg -44,6 mg/dl; *Add on*-Therapie zu Metformin plus Sulfonylharnstoff: Placebo -2,3 mg/dl, Empagliflozin 10 mg -35,7 mg/dl, Empagliflozin 25 mg -36,6 mg/dl).

#### Patienten mit HbA1c-Ausgangswert $\geq 9\%$

In einer präspezifizierten Analyse von Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert  $\geq 9,0\%$  führte die Behandlung mit Empagliflozin 10 mg oder 25 mg als *Add-on*-Therapie zu Metformin nach 24 Wochen zu einer statistisch signifikanten Abnahme des HbA1c (adjustierte mittlere Änderung gegenüber dem Ausgangswert von -1,49 % für Empagliflozin 25 mg, -1,40 % für Empagliflozin 10 mg und -0,44 % für Placebo).

#### Körpergewicht

In einer präspezifizierten gepoolten Analyse von 4 placebokontrollierten Studien führte die Behandlung mit Empagliflozin (68 % der Patienten erhielten eine Hintergrundtherapie mit Metformin) nach 24 Wochen im Vergleich zu Placebo zu einer Reduktion des Körpergewichts (-2,04 kg für Empagliflozin 10 mg, -2,26 kg für Empagliflozin 25 mg und -0,24 kg für Placebo), die bis Woche 52 bestehen blieb (-1,96 kg für Empagliflozin 10 mg, -2,25 kg für Empagliflozin 25 mg und -0,16 kg für Placebo).

### Blutdruck

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin wurde in einer 12-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Studie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und Bluthochdruck untersucht, die mit verschiedenen Antidiabetika und bis zu 2 Antihypertensiva behandelt wurden. Die Behandlung mit Empagliflozin einmal täglich führte zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des HbA1c und des mit einem 24-Stunden-Monitoring gemessenen mittleren systolischen und diastolischen Blutdrucks (Tabelle 10). Die Behandlung mit Empagliflozin senkte den SBD und DBD im Sitzen.

Tabelle 10: Wirksamkeitsergebnisse einer placebokontrollierten Studie mit Empagliflozin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und unkontrolliertem Blutdruck<sup>a</sup> nach 12 Wochen

	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
<b>HbA1c (%) in Woche 12<sup>1</sup></b>			
Ausgangswert (Mittelwert)	7,90	7,87	7,92
Änderung gegenüber dem Ausgangswert <sup>2</sup>	0,03	-0,59	-0,62
Unterschied gegenüber Placebo <sup>1</sup> (95 %-KI) <sup>2</sup>		-0,62* (-0,72; -0,52)	-0,65* (-0,75; -0,55)
<b>24-Stunden-SBD in Woche 12<sup>3</sup></b>			
Ausgangswert (Mittelwert)	131,72	131,34	131,18
Änderung gegenüber dem Ausgangswert <sup>4</sup>	0,48	-2,95	-3,68
Unterschied gegenüber Placebo <sup>4</sup> (95 %-KI)		-3,44* (-4,78; -2,09)	-4,16* (-5,50; -2,83)
<b>24-Stunden-DBD in Woche 12<sup>3</sup></b>			
Ausgangswert (Mittelwert)	75,16	75,13	74,64
Änderung gegenüber dem Ausgangswert <sup>5</sup>	0,32	-1,04	-1,40
Unterschied gegenüber Placebo <sup>5</sup> (95 %-KI)		-1,36** (-2,15; -0,56)	-1,72* (-2,51; -0,93)

<sup>a</sup> Gesamtkollektiv

<sup>1</sup> LOCF, Werte nach Gabe einer zusätzlichen blutzuckersenkenden Bedarfstherapie zensiert

<sup>2</sup> Mittelwert adjustiert für HbA1c-Ausgangswert, eGFR-Ausgangswert, geographische Region und Anzahl antihypertensiver Arzneimittel

<sup>3</sup> LOCF, Werte nach Gabe einer zusätzlichen blutzuckersenkenden Bedarfstherapie oder Änderung der antihypertensiven Bedarfstherapie zensiert

<sup>4</sup> Mittelwert adjustiert für SBD-Ausgangswert, HbA1c-Ausgangswert, eGFR-Ausgangswert, geographische Region und Anzahl antihypertensiver Arzneimittel

<sup>5</sup> Mittelwert adjustiert für DBD-Ausgangswert, HbA1c-Ausgangswert, eGFR-Ausgangswert, geographische Region und Anzahl antihypertensiver Arzneimittel

\* p-Wert < 0,0001

\*\* p-Wert < 0,001

In einer präspezifizierten gepoolten Analyse von 4 placebokontrollierten Studien führte die Behandlung mit Empagliflozin (68 % der Patienten erhielten eine Hintergrundtherapie mit Metformin) in Woche 24 zu einer Senkung des systolischen Blutdrucks (Empagliflozin 10 mg: -3,9 mmHg, Empagliflozin 25 mg: -4,3 mmHg) im Vergleich zu Placebo (-0,5 mmHg) und zu einer Senkung des diastolischen Blutdrucks (Empagliflozin 10 mg: -1,8 mmHg, Empagliflozin 25 mg: -2,0 mmHg) im Vergleich zu Placebo (-0,5 mmHg); diese Verbesserungen blieben bis Woche 52 bestehen.

### Metformin

In einer prospektiven, randomisierten Studie (UKPDS) wurde der langfristige Nutzen einer intensiven Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes nachgewiesen. Die Analyse der Ergebnisse für übergewichtige Patienten, die nach Versagen einer alleinigen Diät mit Metformin behandelt wurden, ergab:

- eine signifikante Senkung des absoluten Risikos aller diabetesbedingten Komplikationen in der mit Metformin behandelten Gruppe (29,8 Ereignisse/1.000 Patientenjahre) gegenüber Diät allein (43,3 Ereignisse/1.000 Patientenjahre),  $p = 0,0023$ , und gegenüber den mit Sulfonylharnstoffen bzw. Insulin allein behandelten Gruppen zusammen (40,1 Ereignisse/1.000 Patientenjahre),  $p = 0,0034$ ;
- eine signifikante Senkung des absoluten Risikos für jede diabetesbedingte Mortalität: Metformin 7,5 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, Diät allein 12,7 Ereignisse/1.000 Patientenjahre,  $p = 0,017$ ;
- eine signifikante Senkung des absoluten Risikos der Gesamtmortalität: Metformin 13,5 Ereignisse/1.000 Patientenjahre gegenüber Diät allein (20,6 Ereignisse/1.000 Patientenjahre),  $p = 0,011$ , und gegenüber den mit Sulfonylharnstoffen bzw. Insulin allein behandelten Gruppen zusammen (18,9 Ereignisse/1.000 Patientenjahre),  $p = 0,021$ ;
- eine signifikante Senkung des absoluten Risikos eines Myokardinfarkts: Metformin 11 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, Diät allein 18 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ( $p = 0,01$ ).

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Synjardy eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei Typ-2-Diabetes gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Synjardy

Die Ergebnisse von Bioäquivalenzstudien mit gesunden Probanden haben gezeigt, dass Synjardy (Empagliflozin/Metforminhydrochlorid) 5 mg/850 mg, 5 mg/1.000 mg, 12,5 mg/850 mg und 12,5 mg/1.000 mg Kombinationstabletten mit der gleichzeitigen Anwendung entsprechender Dosen von Empagliflozin und Metformin als Einzeltabletten bioäquivalent sind.

Die Anwendung von Empagliflozin/Metformin 12,5 mg/1.000 mg nach Einnahme einer Mahlzeit führte bei Empagliflozin im Vergleich zur Anwendung im Nüchternzustand zu einer Abnahme der AUC um 9 % und der  $C_{max}$  um 28 %. Bei Metformin sank die AUC um 12 % und die  $C_{max}$  um 26 % im Vergleich zum Nüchternzustand. Die beobachtete Wirkung der Nahrungsaufnahme auf Empagliflozin und Metformin wird nicht als klinisch relevant angesehen. Da jedoch die Einnahme von Metformin zu den Mahlzeiten empfohlen wird, wird auch für Synjardy die Einnahme zu den Mahlzeiten vorgeschlagen.

Die folgenden Aussagen geben die pharmakokinetischen Eigenschaften der einzelnen Wirkstoffe von Synjardy wieder.

## Empagliflozin

### Resorption

Die Pharmakokinetik von Empagliflozin wurde im Rahmen von Untersuchungen an gesunden Probanden sowie an Patienten mit Typ-2-Diabetes umfassend charakterisiert. Nach oraler Gabe wurde Empagliflozin schnell resorbiert und die medianen Plasmaspitzenkonzentrationen ( $t_{\max}$ ) wurden 1,5 Stunden nach Einnahme erreicht. Danach nahmen die Plasmakonzentrationen nach einem biphasischen Muster mit einer schnellen Verteilungsphase und einer relativ langsamen terminalen Phase ab. Die mittlere Plasma-AUC im *Steady State* betrug mit Empagliflozin 10 mg einmal täglich 1.870 nmol/l x h und die  $C_{\max}$  259 nmol/l und mit Empagliflozin 25 mg einmal täglich 4.740 nmol/l x h bzw. 687 nmol/l. Die systemische Exposition gegenüber Empagliflozin nahm dosisproportional zu. Die pharmakokinetischen Parameter von Empagliflozin nach Einzelgabe und im *Steady State* waren ähnlich, was auf eine zeitlich lineare Pharmakokinetik schließen lässt. Zwischen gesunden Probanden und Patienten mit Typ-2-Diabetes bestanden keine klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Empagliflozin.

Die Pharmakokinetik von 5 mg Empagliflozin zweimal täglich und 10 mg Empagliflozin einmal täglich wurde bei gesunden Probanden verglichen. Die Gesamtexposition ( $AUC_{ss}$ ) von Empagliflozin über einen Zeitraum von 24 Stunden war nach zweimal täglicher Gabe von Empagliflozin 5 mg mit der nach einmal täglicher Gabe von Empagliflozin 10 mg vergleichbar. Wie zu erwarten, führte die zweimal tägliche Gabe von Empagliflozin 5 mg im Vergleich zur einmal täglichen Gabe von Empagliflozin 10 mg zu einer niedrigeren  $C_{\max}$  und einem höheren Plasmatalspiegel ( $C_{\min}$ ) von Empagliflozin.

Die Anwendung von Empagliflozin 25 mg nach Einnahme einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit führte zu einer etwas geringeren Exposition; im Vergleich zur Einnahme in nüchternem Zustand nahm die AUC um ca. 16 % und die  $C_{\max}$  um ca. 37 % ab. Die beobachtete Wirkung der Nahrungsaufnahme auf die Pharmakokinetik von Empagliflozin wurde nicht als klinisch relevant angesehen. Empagliflozin kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Ähnliche Ergebnisse wurden erzielt, wenn Synjardy (Empagliflozin/Metformin) Kombinationstabletten zusammen mit einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit verabreicht wurden.

### Verteilung

Das apparente Verteilungsvolumen im *Steady State* betrug basierend auf einer populationspharmakokinetischen Auswertung 73,8 l. Nach oraler Gabe einer Lösung von [ $^{14}\text{C}$ ]-Empagliflozin an gesunde Probanden betrug die Verteilung in Erythrozyten ca. 37 % und die Plasmaproteinbindung 86 %.

### Biotransformation

In Humanplasma wurden keine wesentlichen Metaboliten von Empagliflozin nachgewiesen, definiert als mindestens 10 % des vom Arzneimittel stammenden Materials. Die häufigsten Metaboliten waren drei Glucuronid-Konjugate (2-, 3- und 6-O-Glucuronid). *In-vitro*-Studien lassen darauf schließen, dass die primäre Metabolisierung von Empagliflozin beim Menschen über eine Glucuronidierung durch die Uridin-5'-Diphospho-Glucuronosyltransferasen UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 und UGT1A9 erfolgt.

### Elimination

Die apparente terminale Eliminationshalbwertszeit von Empagliflozin betrug basierend auf einer populationspharmakokinetischen Auswertung 12,4 Stunden und die apparente Clearance nach oraler Gabe 10,6 l/Stunde. Die interindividuelle und residuale Variabilität der Clearance von Empagliflozin nach oraler Gabe betrug 39,1 % bzw. 35,8 %. Bei einmal täglicher Einnahme wurden die *Steady-State*-Plasmakonzentrationen von Empagliflozin mit der fünften Dosis erreicht. Entsprechend der Halbwertszeit wurde im Steady State im Hinblick auf die Plasma-AUC eine Akkumulation von bis zu 22 % beobachtet. Nach oraler Gabe von [<sup>14</sup>C]-Empagliflozin-Lösung an gesunde Probanden wurden etwa 96 % der verabreichten Radioaktivität im Stuhl (41 %) oder Urin (54 %) ausgeschieden. Die im Stuhl wiedergefundene Radioaktivität war zum überwiegenden Teil die unveränderte Ausgangssubstanz und etwa die Hälfte der im Urin ausgeschiedenen Radioaktivität war die unveränderte Ausgangssubstanz.

### Besondere Patientengruppen

#### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter, mittelgradiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 bis < 90 ml/min) und bei Patienten mit Niereninsuffizienz/terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) war die AUC von Empagliflozin im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion um etwa 18 %, 20 %, 66 % bzw. 48 % erhöht. Die Spitzenplasmakonzentrationen von Empagliflozin waren bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung und bei Patienten mit Niereninsuffizienz/ESRD ähnlich wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei Patienten mit leichter oder schwerer Nierenfunktionsstörung waren die Spitzenplasmakonzentrationen von Empagliflozin um rund 20 % höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die populationspharmakokinetische Auswertung zeigte, dass sich die apparente Clearance von Empagliflozin nach oraler Gabe bei einer Abnahme der Kreatinin-Clearance verringerte, was zu einer Zunahme der Exposition gegenüber dem Wirkstoff führte.

#### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter, mittelgradiger und schwerer Leberfunktionsstörung nach der Child-Pugh-Klassifikation nahm die AUC von Empagliflozin im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion um ca. 23 %, 47 % bzw. 75 % und die C<sub>max</sub> um ca. 4 %, 23 % bzw. 48 % zu.

#### *Body-Mass-Index*

Die populationspharmakokinetische Auswertung ergab, dass der *Body-Mass-Index* (BMI) keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Empagliflozin hat. In dieser Auswertung war die AUC bei Patienten mit einem BMI von 30, 35 und 45 kg/m<sup>2</sup> um 5,82 %, 10,4 % bzw. 17,3 % niedriger als bei Patienten mit einem Körpermassenindex von 25 kg/m<sup>2</sup>.

#### *Geschlecht*

Die populationspharmakokinetische Auswertung ergab, dass das Geschlecht keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Empagliflozin hat.

#### *Ethnische Zugehörigkeit*

In der populationspharmakokinetischen Auswertung war die AUC bei asiatischen Patienten mit einem BMI von 25 kg/m<sup>2</sup> geschätzt um 13,5 % höher als bei nichtasiatischen Patienten mit einem BMI von 25 kg/m<sup>2</sup>.

#### *Ältere Patienten*

Die populationspharmakokinetische Auswertung ergab, dass das Alter keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Empagliflozin hat.

#### *Kinder und Jugendliche*

Bisher wurden keine Studien zur Bestimmung der Pharmakokinetik von Empagliflozin bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

## Metformin

### Resorption

Nach einer oralen Dosis von Metformin wird die  $T_{\max}$  nach 2,5 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit einer Tablette mit 500 mg bzw. 850 mg Metforminhydrochlorid beträgt bei gesunden Probanden etwa 50-60 %. Nach einer oralen Dosis beträgt der nicht resorbierte und über den Stuhl ausgeschiedene Anteil 20-30 %. Nach oraler Anwendung ist die Resorption von Metformin unvollständig und zeigt Sättigungscharakter. Es wird vermutet, dass die Pharmakokinetik der Resorption von Metformin nicht linear ist. Bei den empfohlenen Dosen und Dosierungsschemata von Metformin werden die *Steady-State*-Plasmakonzentrationen innerhalb von 24 bis 48 Stunden erreicht und betragen im Allgemeinen weniger als 1 µg/ml. In kontrollierten klinischen Studien überstiegen die maximalen Plasmakonzentrationen ( $C_{\max}$ ) von Metformin selbst bei maximalen Dosen nicht 5 µg/ml.

Durch Nahrung wird die Resorption von Metformin verringert und leicht verzögert. Nach Gabe einer Dosis von 850 mg Metforminhydrochlorid wurden eine um 40 % niedrigere Plasmaspitzenkonzentration, eine Abnahme der AUC um 25 % und eine Verlängerung der Zeit bis zum Erreichen der Plasmaspitzenkonzentration um 35 Minuten beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

### Verteilung

Die Plasmaproteinbindung ist vernachlässigbar. Metformin geht in die Erythrozyten über. Die Spitzenkonzentration im Blut ist geringer als im Plasma und stellt sich ungefähr zur selben Zeit ein. Die Erythrozyten stellen wahrscheinlich ein sekundäres Verteilungskompartiment dar. Das mittlere Verteilungsvolumen ( $V_d$ ) lag zwischen 63 und 276 l.

### Biotransformation

Metformin wird unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Beim Menschen wurden keine Metaboliten identifiziert.

### Elimination

Die renale Clearance von Metformin beträgt > 400 ml/min. Dies weist darauf hin, dass Metformin durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion ausgeschieden wird. Nach einer oralen Dosis beträgt die apparente terminale Eliminationshalbwertszeit ungefähr 6,5 Stunden.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion sinkt die renale Clearance proportional zur Kreatinin-Clearance, sodass die Eliminationshalbwertszeit verlängert wird und die Konzentration von Metformin im Plasma steigt.

### Besondere Patientengruppen

#### *Kinder und Jugendliche*

Studie mit Einzeldosen: Nach einzelnen Gaben von 500 mg Metforminhydrochlorid wiesen Kinder und Jugendliche ein pharmakokinetisches Profil auf, das mit dem von gesunden Erwachsenen vergleichbar ist.

Studie mit Mehrfachdosen: Nach wiederholter Gabe von zweimal täglich 500 mg über einen Zeitraum von 7 Tagen waren die Plasmaspitzenkonzentration ( $C_{\max}$ ) und die systemische Exposition ( $AUC_{0-t}$ ) bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu erwachsenen Diabetikern, die wiederholte Dosen von 500 mg zweimal täglich über einen Zeitraum von 14 Tagen erhielten, um etwa 33 % bzw. 40 % geringer. Da die Dosis abhängig von der Blutzuckerkontrolle individuell eingestellt wird, ist dies von begrenzter klinischer Relevanz.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### Empagliflozin und Metformin

Mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin wurden bei Ratten Studien zur allgemeinen Toxizität von bis zu 13 Wochen durchgeführt. Sie ergaben im Vergleich zu Empagliflozin oder Metformin allein keine Hinweise auf zusätzliche Zielorgane. Einige Wirkungen waren durch die Kombinationstherapie verstärkt, wie Wirkungen auf die Nierenphysiologie, das Elektrolytgleichgewicht und den Säure-Basen-Haushalt. Jedoch wurde nur Hypochlorämie bei Expositionen, die etwa das 9- und 3-Fache der klinischen Exposition (AUC) gegenüber Empagliflozin bzw. Metformin bei empfohlener Maximaldosis betrug, als ungünstig angesehen.

Eine Studie zur embryofetalen Entwicklung bei trächtigen Ratten zeigte bei gleichzeitiger Anwendung von Empagliflozin und Metformin keine auf die Kombination zurückzuführende teratogene Wirkung. Die Exposition betrug ca. das 14-Fache der klinischen Exposition (AUC) gegenüber Empagliflozin bei höchster Dosis und das 4-Fache der klinischen Exposition (AUC) gegenüber Metformin bei einer Dosis von 2.000 mg.

#### Empagliflozin

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität, Fertilität und frühen embryonalen Entwicklung lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In Langzeitstudien zur Toxizität bei Nagern und Hunden wurden bei Expositionen, die bei oder über dem 10-Fachen der klinischen Dosis von Empagliflozin lagen, Anzeichen einer Toxizität beobachtet. Die meisten toxischen Wirkungen standen in Einklang mit der Sekundärpharmakologie im Zusammenhang mit dem Verlust von Glucose im Urin und Elektrolytstörungen. Dazu gehören vermindertes Körpergewicht und Körperfett, erhöhte Futteraufnahme, Diarrhö, Dehydratation, verringerte Serumglucosewerte und Anstieg anderer Serumparameter, die Ausdruck eines gesteigerten Proteinmetabolismus und einer gesteigerten Gluconeogenese sind, Veränderungen der Harnausscheidung wie Polyurie und Glucosurie sowie mikroskopische Veränderungen einschließlich Mineralisierung in der Niere und in einigen Weichteil- und vaskulären Geweben. Bei einigen Spezies wurden mikroskopisch nachweisbare Auswirkungen übersteigter pharmakologischer Wirkungen an der Niere wie Dilatation der Tubuli sowie Mineralisierung der Tubuli und des Nierenbeckens beobachtet, die bei einer Exposition auftraten, die etwa dem 4-Fachen der klinischen Exposition gegenüber einer 25-mg-Dosis Empagliflozin, gemessen an der AUC, entspricht.

Empagliflozin ist nicht genotoxisch.

In einer 2-jährigen Studie zum kanzerogenen Potenzial kam es bei weiblichen Ratten mit Empagliflozin nicht zu einer Erhöhung der Tumorzinzidenz, und zwar bis zur höchsten Dosis von 700 mg/kg/Tag, die dem ca. 72-Fachen der maximalen klinischen Exposition gegenüber Empagliflozin, gemessen an der AUC, entspricht. Bei männlichen Ratten wurden bei der höchsten Dosis, nicht jedoch bei einer Dosis von 300 mg/kg/Tag, die dem ca. 26-Fachen der maximalen klinischen Exposition gegenüber Empagliflozin entspricht, behandlungsbedingte benigne proliferative Gefäßläsionen (Hämangiome) der mesenterialen Lymphknoten beobachtet. Bei Ratten wurden bei einer Dosis von 300 mg/kg/Tag und darüber, nicht jedoch bei einer Dosis von 100 mg/kg/Tag, die dem ca. 18-Fachen der maximalen klinischen Exposition gegenüber Empagliflozin entspricht, Tumoren der interstitiellen Zellen in den Hoden mit einer höheren Inzidenz beobachtet. Beide Tumoren sind bei Ratten häufig und für den Menschen wahrscheinlich nicht relevant.

Bei weiblichen Mäusen kam es mit Empagliflozin bei Dosen von bis zu 1.000 mg/kg/Tag, die dem ca. 62-Fachen der maximalen klinischen Exposition gegenüber Empagliflozin entsprechen, nicht zu einer Erhöhung der Tumorzinzidenz. Bei männlichen Mäusen induzierte Empagliflozin Nierentumoren bei einer Dosis von 1.000 mg/kg/Tag, nicht jedoch bei einer Dosis von 300 mg/kg/Tag, die dem

ca. 11-Fachen der maximalen klinischen Exposition gegenüber Empagliflozin entspricht. Der diesen Tumoren zugrundeliegende Wirkmechanismus hängt mit der natürlichen Prädisposition der männlichen Maus für Nierenerkrankungen und mit einem Stoffwechselweg zusammen, der nicht auf den Menschen übertragbar ist. Die Nierentumoren bei der männlichen Maus werden für den Menschen als nicht relevant angesehen.

Bei Expositionen, die ausreichend über der beim Menschen nach therapeutischen Dosen erreichten Exposition lagen, hatte Empagliflozin keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität oder die frühe embryonale Entwicklung. Während der Phase der Organogenese verabreichtes Empagliflozin war nicht teratogen. Nur bei maternotoxischen Dosen verursachte Empagliflozin bei Ratten gebogene Gliedmaßenknochen und führte bei Kaninchen zu einer Zunahme embryofetaler Verluste.

In Studien zur prä- und postnatalen Toxizität bei Ratten wurde bei maternotoxischen Dosen, die dem ca. 4-Fachen der maximalen klinischen Exposition gegenüber Empagliflozin entsprechen, eine verringerte Gewichtszunahme bei den Nachkommen beobachtet. Bei einer systemischen Exposition, die der maximalen klinischen Exposition gegenüber Empagliflozin entspricht, wurde ein solcher Effekt nicht beobachtet. Die Relevanz dieser Beobachtung für den Menschen ist nicht klar.

In einer Studie zur juvenilen Toxizität bei der Ratte wurde bei Verabreichung von Empagliflozin vom postnatalen Tag 21 bis zum postnatalen Tag 90 bei juvenilen Ratten eine nicht schädliche, minimale bis leichte Dilatation der Nierentubuli und des Nierenbeckens ausschließlich bei Gabe von 100 mg/kg/Tag beobachtet, was annähernd dem 11-Fachen der maximalen klinischen Dosis von 25 mg entspricht. Diese Befunde waren nach einer 13-wöchigen Erholungsphase ohne Arzneimittel nicht mehr vorhanden.

## Metformin

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität oder kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten zu Metformin keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Bei Wistar-Han-Ratten wurde bei Dosen von 500 mg/kg/Tag (entspricht dem 7-Fachen der beim Menschen empfohlenen Maximaldosis [MRHD]) von Metformin Teratogenität von Metformin beobachtet, die sich hauptsächlich in einer Zunahme der Anzahl skelettaler Fehlbildungen äußerte.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten und Synjardy 5 mg/1.000 mg Filmtabletten

##### Tablettenkern

Maisstärke  
Copovidon (K-Wert nominal 28)  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat

##### Tablettenüberzug

Hypromellose  
Macrogol 400  
Titandioxid (E171)  
Talkum  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)

#### Synjardy 12,5 mg/850 mg Filmtabletten und Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten

##### Tablettenkern

Maisstärke  
Copovidon (K-Wert nominal 28)

Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat

Tablettenüberzug

Hypromellose  
Macrogol 400  
Titandioxid (E171)  
Talkum  
Eisen(II,III)-oxid (E172)  
Eisen(III)-oxid (E172)

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Perforierte PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.  
Packungsgrößen mit 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 und 100 x 1 Filmtablette sowie Bündelpackungen mit 120 (2 Packungen zu 60 x 1), 180 (2 Packungen zu 90 x 1) und 200 (2 Packungen zu 100 x 1) Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten

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/1.000 mg Filmtabletten

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 Filmtabletten

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/1.000 mg Filmtabletten

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 DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. Mai 2015

**10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Straße 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Deutschland

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

### **• Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittelveröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

### **• Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten  
Empagliflozin/Metforminhydrochlorid

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 5 mg Empagliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

10 x 1 Filmtablette  
14 x 1 Filmtablette  
30 x 1 Filmtablette  
56 x 1 Filmtablette  
60 x 1 Filmtablette  
90 x 1 Filmtablette  
100 x 1 Filmtablette

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Synjardy 5 mg/850 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN (perforiert)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Synjardy 5 mg/850 mg Tabletten  
Empagliflozin/Metformin HCl

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Boehringer Ingelheim

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### BÜNDELPACKUNGEN – UMKARTON FÜR DIE ZWISCHENPACKUNG OHNE BLUE BOX – 5 mg/850 mg

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten  
Empagliflozin/Metforminhydrochlorid

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 5 mg Empagliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 x 1 Filmtablette. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.  
90 x 1 Filmtablette. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.  
100 x 1 Filmtablette. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Synjardy 5 mg/850 mg

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **ÄUSSERES BÜNDELETIKETT AUF BÜNDELPACKUNGEN – MIT BLUE BOX – 5 mg/850 mg**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten  
Empagliflozin/Metforminhydrochlorid

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 5 mg Empagliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Bündelpackung bestehend aus 2 Packungen, jede mit 60 x 1 Filmtablette.  
Bündelpackung bestehend aus 2 Packungen, jede mit 90 x 1 Filmtablette.  
Bündelpackung bestehend aus 2 Packungen, jede mit 100 x 1 Filmtablette.

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

#### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

#### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Synjardy 5 mg/850 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Synjardy 5 mg/1.000 mg Filmtabletten  
Empagliflozin/Metforminhydrochlorid

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 5 mg Empagliflozin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 x 1 Filmtablette  
14 x 1 Filmtablette  
30 x 1 Filmtablette  
56 x 1 Filmtablette  
60 x 1 Filmtablette  
90 x 1 Filmtablette  
100 x 1 Filmtablette

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Synjardy 5 mg/1.000 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN (perforiert)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Synjardy 5 mg/1.000 mg Tabletten  
Empagliflozin/Metformin HCl

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Boehringer Ingelheim

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **BÜNDELPACKUNGEN – UMKARTON FÜR DIE ZWISCHENPACKUNG OHNE BLUE BOX – 5 mg/1.000 mg**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Synjardy 5 mg/1.000 mg Filmtabletten  
Empagliflozin/Metforminhydrochlorid

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 5 mg Empagliflozin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

60 x 1 Filmtablette. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.  
90 x 1 Filmtablette. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.  
100 x 1 Filmtablette. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

#### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

#### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Synjardy 5 mg/1.000 mg

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**ÄUSSERES BÜNDELETIKETT AUF BÜNDELPACKUNGEN – MIT BLUE BOX –  
5 mg/1.000 mg**

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Synjardy 5 mg/1.000 mg Filmtabletten  
Empagliflozin/Metforminhydrochlorid

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 5 mg Empagliflozin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Bündelpackung bestehend aus 2 Packungen, jede mit 60 x 1 Filmtablette.  
Bündelpackung bestehend aus 2 Packungen, jede mit 90 x 1 Filmtablette.  
Bündelpackung bestehend aus 2 Packungen, jede mit 100 x 1 Filmtablette.

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Synjardy 5 mg/1.000 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Synjardy 12,5 mg/850 mg Filmtabletten  
Empagliflozin/Metforminhydrochlorid

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 12,5 mg Empagliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 x 1 Filmtablette  
14 x 1 Filmtablette  
30 x 1 Filmtablette  
56 x 1 Filmtablette  
60 x 1 Filmtablette  
90 x 1 Filmtablette  
100 x 1 Filmtablette

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN (perforiert)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Synjardy 12,5 mg/850 mg Tabletten  
Empagliflozin/Metformin HCl

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Boehringer Ingelheim

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **BÜNDELPACKUNGEN – UMKARTON FÜR DIE ZWISCHENPACKUNG OHNE BLUE BOX – 12,5 mg/850 mg**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Synjardy 12,5 mg/850 mg Filmtabletten  
Empagliflozin/Metforminhydrochlorid

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 12,5 mg Empagliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

60 x 1 Filmtablette. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.  
90 x 1 Filmtablette. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.  
100 x 1 Filmtablette. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

#### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

#### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1003/025 120 (2 x 60 x 1) Filmtabletten  
EU/1/15/1003/026 180 (2 x 90 x 1) Filmtabletten  
EU/1/15/1003/027 200 (2 x 100 x 1) Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### ÄUSSERES BÜNDELETIKETT AUF BÜNDELPACKUNGEN – MIT BLUE BOX – 12,5 mg/850 mg

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Synjardy 12,5 mg/850 mg Filmtabletten  
Empagliflozin/Metforminhydrochlorid

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 12,5 mg Empagliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Bündelpackung bestehend aus 2 Packungen, jede mit 60 x 1 Filmtablette.  
Bündelpackung bestehend aus 2 Packungen, jede mit 90 x 1 Filmtablette.  
Bündelpackung bestehend aus 2 Packungen, jede mit 100 x 1 Filmtablette.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1003/025 120 (2 x 60 x 1) Filmtabletten  
EU/1/15/1003/026 180 (2 x 90 x 1) Filmtabletten  
EU/1/15/1003/027 200 (2 x 100 x 1) Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten  
Empagliflozin/Metforminhydrochlorid

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 12,5 mg Empagliflozin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 x 1 Filmtablette  
14 x 1 Filmtablette  
30 x 1 Filmtablette  
56 x 1 Filmtablette  
60 x 1 Filmtablette  
90 x 1 Filmtablette  
100 x 1 Filmtablette

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN (perforiert)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Tabletten  
Empagliflozin/Metformin HCl

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Boehringer Ingelheim

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### **BÜNDELPACKUNGEN – UMKARTON FÜR DIE ZWISCHENPACKUNG OHNE BLUE BOX – 12,5 mg/1.000 mg**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten  
Empagliflozin/Metforminhydrochlorid

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 12,5 mg Empagliflozin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

60 x 1 Filmtablette. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.  
90 x 1 Filmtablette. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.  
100 x 1 Filmtablette. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

#### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

#### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1003/034 120 (2 x 60 x 1) Filmtabletten  
EU/1/15/1003/035 180 (2 x 90 x 1) Filmtabletten  
EU/1/15/1003/036 200 (2 x 100 x 1) Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### ÄUSSERES BÜNDELETIKETT AUF BÜNDELPACKUNGEN – MIT BLUE BOX – 12,5 mg/1.000 mg

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten  
Empagliflozin/Metforminhydrochlorid

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 12,5 mg Empagliflozin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Bündelpackung bestehend aus 2 Packungen, jede mit 60 x 1 Filmtablette.  
Bündelpackung bestehend aus 2 Packungen, jede mit 90 x 1 Filmtablette.  
Bündelpackung bestehend aus 2 Packungen, jede mit 100 x 1 Filmtablette.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1003/034 120 (2 x 60 x 1) Filmtabletten  
EU/1/15/1003/035 180 (2 x 90 x 1) Filmtabletten  
EU/1/15/1003/036 200 (2 x 100 x 1) Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

**Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten**  
**Synjardy 5 mg/1.000 mg Filmtabletten**  
**Synjardy 12,5 mg/850 mg Filmtabletten**  
**Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten**  
Empagliflozin/Metforminhydrochlorid

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Synjardy und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Synjardy beachten?
3. Wie ist Synjardy einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Synjardy aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Synjardy und wofür wird es angewendet?

Synjardy ist ein Arzneimittel zur Behandlung des Typ-2-Diabetes, das zwei Wirkstoffe enthält, die Empagliflozin und Metformin heißen.

- Empagliflozin hemmt in den Nieren ein Protein, den sogenannten Natrium-Glucose-Co-Transporter 2 (SGLT2). SGLT2 verhindert, dass Glucose (Blutzucker) im Urin ausgeschieden wird, indem er Glucose zurück in den Blutstrom aufnimmt, wenn das Blut in den Nieren gefiltert wird. Durch die Hemmung dieses Proteins bewirkt das Arzneimittel, dass Glucose, Natrium (Salz) und Wasser über den Urin ausgeschieden werden. Dadurch wird der Blutzuckerspiegel, der wegen Ihres Typ-2-Diabetes zu hoch ist, gesenkt.
- Metformin senkt den Blutzuckerspiegel auf andere Art. Es hemmt hauptsächlich die Glucoseproduktion in der Leber.

Synjardy wird als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Behandlung des Typ-2-Diabetes bei erwachsenen Patienten (ab 18 Jahren) angewendet, wenn dieser durch Zugabe von Metformin allein oder von Metformin zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes nicht ausreichend eingestellt werden kann.

Synjardy kann auch zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes angewendet werden. Dies können Arzneimittel zum Einnehmen sein oder als Injektion verabreichte Arzneimittel wie beispielsweise Insulin.

Darüber hinaus kann Synjardy als Alternative zur Einnahme von Empagliflozin und Metformin als getrennte Tabletten angewendet werden. Wenn Sie dieses Arzneimittel einnehmen, dürfen Sie Empagliflozin und Metformin als getrennte Tabletten nicht weiter anwenden, um eine Überdosierung zu vermeiden.

Es ist wichtig, dass Sie Ihren Diät- und Bewegungsplan so weiterführen, wie dies mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal abgesprochen ist.

Was ist Typ-2-Diabetes?

Typ-2-Diabetes ist eine Erkrankung, die sowohl genetisch als auch durch den Lebensstil bedingt ist. Wenn Sie Typ-2-Diabetes haben, bildet Ihre Bauchspeicheldrüse nicht genügend Insulin, um Ihre Blutzuckerwerte zu regulieren, und Ihr Körper ist nicht in der Lage, sein eigenes Insulin effektiv zu nutzen. Dadurch kommt es zu hohen Blutzuckerwerten, die zu gesundheitlichen Problemen wie Herzerkrankungen, Nierenerkrankungen, Erblindung und Durchblutungsstörungen in den Gliedmaßen führen können.

## **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Synjardy beachten?**

**Synjardy darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Empagliflozin, Metformin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eine schwere Einschränkung der Nierenfunktion haben.
- wenn Sie unkontrollierten Diabetes haben, mit zum Beispiel schwerer Hyperglykämie (sehr hohem Blutzucker), Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, schneller Gewichtsabnahme, Laktatazidose (siehe „Risiko einer Laktatazidose“ weiter unten) oder Ketoazidose. Die Ketoazidose ist ein Zustand, bei dem sich als „Ketonkörper“ bezeichnete Substanzen im Blut anhäufen, die zu einem diabetischen Präkoma führen können. Zu den Symptomen gehören Magenschmerzen, schnelle und tiefe Atmung, Schläfrigkeit oder die Entwicklung eines ungewöhnlichen fruchtigen Geruchs des Atems.
- wenn Sie eine diabetische Stoffwechsellage (Präkoma) gehabt haben.
- wenn Sie eine schwere Infektion wie beispielsweise eine Infektion Ihrer Lunge oder der Bronchien oder Ihrer Nieren haben. Schwere Infektionen können zu Nierenproblemen führen, die Sie dem Risiko einer Laktatazidose aussetzen können (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).
- wenn Ihr Körper viel Flüssigkeit verloren hat (Dehydrierung), z. B. aufgrund eines lang andauernden oder schweren Durchfalls oder weil Sie mehrmals nacheinander erbrochen haben. Flüssigkeitsmangel kann zu Nierenproblemen führen, die Sie dem Risiko einer Laktatazidose aussetzen können (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).
- wenn Sie wegen einer akuten Herzschwäche behandelt werden oder kürzlich einen Herzinfarkt erlitten haben, schwere Kreislaufprobleme (wie Schock) oder Atemschwierigkeiten haben. Dies kann zu einem Sauerstoffmangel im Gewebe führen, was Sie dem Risiko einer Laktatazidose aussetzen kann (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).
- wenn Sie an Lebererkrankungen leiden.
- wenn Sie viel Alkohol trinken, entweder jeden Tag oder nur von Zeit zu Zeit (siehe Abschnitt „Einnahme von Synjardy zusammen mit Alkohol“).

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen und während der Behandlung:

- darüber, was Sie tun können, um einen Flüssigkeitsmangel zu verhindern.
- wenn Sie „Typ-1-Diabetes“ haben – dieser Typ zeichnet sich in der Regel dadurch aus, dass er beginnt wenn Sie jung sind, und dass Ihr Körper überhaupt kein Insulin bildet.
- wenn Sie Folgendes an sich wahrnehmen, wenden Sie sich umgehend an einen Arzt oder das nächstegelegene Krankenhaus: Rascher Gewichtsverlust, Übelkeit oder Erbrechen, Bauchschmerzen, übermäßiger Durst, schnelle und tiefe Atmung, Verwirrung, ungewöhnliche

Schläfrigkeit oder Müdigkeit, süßlicher Geruch des Atems, süßlicher oder metallischer Geschmack im Mund oder veränderter Geruch des Urins oder Schweißes. Diese Symptome könnten Anzeichen für eine „diabetische Ketoazidose“ sein – eine Komplikation, die Sie bei Diabetes bekommen können wegen einer erhöhten „Ketonkörper“-Konzentration in Ihrem Urin oder Blut, die in Laboruntersuchungen festgestellt werden kann. Das Risiko für das Auftreten einer diabetischen Ketoazidose kann erhöht sein bei längerem Fasten, übermäßigem Alkoholkonsum, Dehydratisierung (Verlust von zu viel Körperflüssigkeit), plötzlichen Verringerungen der Insulindosis oder einem höheren Insulinbedarf aufgrund einer größeren Operation oder einer schweren Erkrankung.

- wenn Sie 75 Jahre oder älter sind, könnte die aufgrund des Arzneimittels vermehrte Harnausscheidung den Flüssigkeitshaushalt in Ihrem Körper beeinflussen und die Gefahr eines Flüssigkeitsmangels im Körper erhöhen. Mögliche Anzeichen dafür sind in Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“, unter „Flüssigkeitsmangel“ aufgeführt.
- wenn Sie 85 Jahre oder älter sind, da Sie unter diesen Umständen nicht mit der Einnahme von Synjardy beginnen sollten.
- wenn Sie eine schwere Infektion der Nieren oder Harnwege zusammen mit Fieber haben. In diesem Fall wird Ihr Arzt Sie möglicherweise auffordern, die Einnahme von Synjardy zu unterbrechen, bis Sie sich erholt haben.

### **Risiko einer Laktatazidose**

Synjardy kann vor allem dann, wenn Ihre Nieren nicht richtig funktionieren, eine sehr seltene, aber sehr schwerwiegende Nebenwirkung verursachen, die als Laktatazidose bezeichnet wird. Das Risiko, eine Laktatazidose zu entwickeln, wird auch durch schlecht eingestellten Diabetes, schwere Infektionen, längeres Fasten oder Alkoholkonsum, Dehydrierung (weitere Informationen siehe unten), Leberprobleme und Erkrankungen erhöht, bei denen ein Teil des Körpers nicht mit genügend Sauerstoff versorgt wird (zum Beispiel bei akuten schweren Herzerkrankungen).

Falls einer der genannten Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt hinsichtlich weiterer Anweisungen.

**Unterbrechen Sie die Einnahme von Synjardy für eine kurze Zeit, wenn Sie einen Zustand haben, der mit einer Dehydrierung (erheblicher Verlust an Körperflüssigkeit) verbunden sein kann**, wie beispielsweise schweres Erbrechen, Durchfall, Fieber, Hitzebelastung oder geringere Flüssigkeitsaufnahme als normalerweise. Sprechen Sie hinsichtlich weiterer Anweisungen mit Ihrem Arzt.

**Beenden Sie die Einnahme von Synjardy und wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt oder an das nächstgelegene Krankenhaus, wenn Sie Symptome einer Laktatazidose bemerken**, da dieser Zustand zum Koma führen kann.

Symptome einer Laktatazidose sind:

- Erbrechen
- Bauchschmerzen
- Muskelkrämpfe
- allgemeines Unwohlsein mit starker Müdigkeit
- Schwierigkeiten beim Atmen
- verringerte Körpertemperatur und Herzklopfen

Eine Laktatazidose ist ein medizinischer Notfall und muss in einem Krankenhaus behandelt werden.

Falls bei Ihnen eine größere Operation geplant ist, müssen Sie die Einnahme von Synjardy während des Eingriffs und für einige Zeit danach unterbrechen. Ihr Arzt wird entscheiden, wann Sie Ihre Behandlung mit Synjardy beenden müssen und wann die Behandlung wieder begonnen werden kann.

Während der Behandlung mit Synjardy wird Ihr Arzt mindestens einmal jährlich oder – falls Sie älter sind und/oder sich Ihre Nierenfunktion verschlechtert – auch häufiger Ihre Nierenfunktion kontrollieren.

### **Fußpflege**

Wie für alle Diabetes-Patienten ist es auch für Sie wichtig, Ihre Füße regelmäßig anzuschauen und alle Hinweise hinsichtlich der Fußpflege zu befolgen, die Sie vom medizinischen Fachpersonal erhalten haben.

### **Zucker im Urin**

Aufgrund des Wirkmechanismus dieses Arzneimittels wird Ihr Test auf Zucker im Urin positiv sein, solange Sie es einnehmen.

### **Kinder und Jugendliche**

Die Anwendung dieses Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da es bei diesen Patienten nicht untersucht wurde.

### **Einnahme von Synjardy zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Falls Ihnen ein jodhaltiges Kontrastmittel in Ihr Blut gespritzt werden muss, zum Beispiel in Zusammenhang mit einer Röntgenaufnahme oder einer Computertomografie, müssen Sie die Einnahme von Synjardy vor bzw. zum Zeitpunkt der Injektion unterbrechen. Ihr Arzt wird entscheiden, wann Sie Ihre Behandlung mit Synjardy beenden müssen und wann die Behandlung wieder begonnen werden kann.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Möglicherweise müssen Ihr Blutzucker und Ihre Nierenfunktion häufiger kontrolliert werden oder Ihr Arzt muss eventuell die Dosierung von Synjardy anpassen. Es ist besonders wichtig, folgende Arzneimittel zu erwähnen:

- Arzneimittel, die die Harnbildung steigern (Diuretika), da Synjardy die Gefahr eines zu großen Flüssigkeitsverlusts erhöhen kann. In diesem Fall wird Ihr Arzt Sie möglicherweise auffordern, die Einnahme von Synjardy abbrechen. Mögliche Anzeichen für einen zu starken Flüssigkeitsverlust aus Ihrem Körper sind in Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ aufgeführt.
- andere blutzuckersenkende Arzneimittel wie Insulin oder einen „Sulfonylharnstoff“. In diesem Fall wird Ihr Arzt die Dosis dieser anderen Arzneimittel möglicherweise reduzieren, um zu verhindern, dass Ihre Blutzuckerwerte zu niedrig werden (Unterzuckerung [Hypoglykämie]).
- Cimetidin, ein Arzneimittel zur Behandlung von Magenproblemen.
- Arzneimittel zur Erweiterung der Bronchien (Bronchodilatoren [Beta-2-Agonisten]), die zur Behandlung von Asthma angewendet werden.
- Corticosteroide (zum Einnehmen, zur Injektion oder zur Inhalation), die zur Behandlung von Entzündungen bei Erkrankungen wie Asthma und Gelenkentzündung (Arthritis) eingesetzt werden.
- Arzneimittel zur Behandlung von Schmerzen und Entzündungen (NSARs und COX-2-Hemmer wie beispielsweise Ibuprofen und Celecoxib)
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck (ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten)
- alkoholhaltige Arzneimittel (siehe Abschnitt „Einnahme von Synjardy zusammen mit Alkohol“).
- jodhaltige Kontrastmittel (Arzneimittel zur Anwendung während einer Röntgenuntersuchung, siehe Abschnitt. „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

### **Einnahme von Synjardy zusammen mit Alkohol**

Meiden Sie während der Einnahme von Synjardy übermäßigen Alkoholkonsum, da dieser das Risiko einer Laktatazidose erhöhen kann (siehe Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Nehmen Sie Synjardy nicht ein, wenn Sie schwanger sind. Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel eine schädigende Wirkung auf das ungeborene Kind hat.

Metformin geht in kleinen Mengen in die Muttermilch über. Es ist nicht bekannt, ob Empagliflozin in die Muttermilch übergeht. Nehmen Sie Synjardy nicht ein, wenn Sie stillen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Synjardy hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Falls Synjardy in Kombination mit bestimmten Arzneimitteln, den sogenannten Sulfonylharnstoffen, oder mit Insulin, angewendet wird, kann dies zu niedrigen Blutzuckerwerten (Hypoglykämie) führen und Symptome wie Zittern, Schwitzen und Sehstörungen hervorrufen sowie Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Wenn Sie sich während der Einnahme von Synjardy schwindlig fühlen, dürfen Sie kein Fahrzeug lenken und Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

### **3. Wie ist Synjardy einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

#### **Wie viel ist einzunehmen?**

Die Dosis von Synjardy hängt von Ihrem Allgemeinzustand und von der Dosis der Arzneimittel gegen Diabetes ab, die Sie zurzeit einnehmen. Ihr Arzt wird Ihre Dosis bei Bedarf anpassen und Ihnen genau sagen, welche Stärke des Arzneimittels Sie einnehmen sollen.

Die empfohlene Dosis beträgt 1 Tablette zweimal täglich.

Üblicherweise wird Ihr Arzt Ihre Behandlung mit Synjardy durch Verordnung der Tablettenstärke beginnen, die die gleiche Dosis von Metformin enthält, die Sie bisher eingenommen haben (850 mg oder 1.000 mg zweimal täglich), sowie die niedrigste Dosis von Empagliflozin (5 mg zweimal täglich). Wenn Sie bereits beide Arzneimittel getrennt eingenommen haben, wird Ihr Arzt die Behandlung mit Synjardy-Tabletten beginnen, die die gleichen Mengen dieser beiden Arzneimittel enthalten. Falls Sie eine eingeschränkte Nierenfunktion haben, wird Ihr Arzt Ihnen möglicherweise eine niedrigere Dosis verordnen.

#### **Einnahme dieses Arzneimittels**

- Schlucken Sie die Tabletten im Ganzen mit Wasser.
- Nehmen Sie die Tabletten zu den Mahlzeiten ein, um die Möglichkeit von Magenbeschwerden zu verringern.
- Nehmen Sie die Tabletten zweimal täglich ein.

Möglicherweise wird Ihnen Ihr Arzt Synjardy zusammen mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel verschreiben. Bitte denken Sie daran, alle Arzneimittel wie von Ihrem Arzt verordnet einzunehmen, um die bestmöglichen Ergebnisse für Ihre Gesundheit zu erzielen. Ihr Arzt muss möglicherweise Ihre Dosis anpassen, um Ihren Blutzucker einzustellen.

Diät und Bewegung können dazu beitragen, dass Ihr Körper den Blutzucker besser verwertet. Es ist wichtig, dass Sie sich an den von Ihrem Arzt empfohlenen Diät- und Bewegungsplan halten, während Sie Synjardy einnehmen.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Synjardy eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie mehr Synjardy-Tabletten eingenommen haben, als Sie sollten, kann es zu einer Laktatazidose kommen. Die Symptome einer Laktatazidose sind unspezifisch, wie z. B. Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen mit Muskelkrämpfen, allgemeines Unwohlsein mit starker Müdigkeit oder Atembeschwerden. Weitere Symptome sind eine verringerte Körpertemperatur und Herzklopfen. **Falls diese Beschwerden bei Ihnen auftreten, ist möglicherweise eine sofortige Behandlung im Krankenhaus erforderlich, da eine Laktatazidose zum Koma führen kann. Beenden Sie sofort die Einnahme dieses Arzneimittels und suchen Sie umgehend einen Arzt oder das nächstgelegene Krankenhaus auf (siehe Abschnitt 2). Bringen Sie die Arzneimittelpackung mit.**

### **Wenn Sie die Einnahme von Synjardy vergessen haben**

Wenn Sie die Einnahme einer Dosis vergessen haben, nehmen Sie diese ein, sobald Sie sich daran erinnern. Wenn Sie sich jedoch bis zum Zeitpunkt Ihrer nächsten Dosis nicht daran erinnern, lassen Sie die vergessene Dosis aus und setzen Sie Ihr übliches Einnahmeschema fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

### **Wenn Sie die Einnahme von Synjardy abbrechen**

Brechen Sie die Einnahme von Synjardy nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt ab. Ihre Blutzuckerwerte könnten ansteigen, wenn Sie Synjardy absetzen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**Wenden Sie sich sofort an einen Arzt oder das nächstgelegene Krankenhaus, wenn bei Ihnen eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:**

### **Laktatazidose, sehr selten beobachtet (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)**

Synjardy kann eine sehr seltene, aber sehr schwerwiegende Nebenwirkung, die sogenannte Laktatazidose, hervorrufen (siehe Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“). Falls diese bei Ihnen auftritt, müssen Sie **die Einnahme von Synjardy beenden und umgehend einen Arzt oder das nächstgelegene Krankenhaus aufsuchen**, da eine Laktatazidose zum Koma führen kann.

### **Diabetische Ketoazidose, selten beobachtet (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)**

Die Anzeichen einer diabetischen Ketoazidose sind (siehe Abschnitt 2. „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“):

- erhöhte „Ketonkörper“-Konzentrationen in Ihrem Urin oder Blut
- rascher Gewichtsverlust
- Übelkeit oder Erbrechen
- Bauchschmerzen
- übermäßiger Durst
- schnelle und tiefe Atmung
- Verwirrtheit
- ungewöhnliche Schläfrigkeit oder Müdigkeit
- süßlicher Geruch des Atems, süßlicher oder metallischer Geschmack im Mund oder veränderter Geruch des Urins oder Schweißes.

Dies kann unabhängig von Ihrem Blutzuckerspiegel auftreten. Ihr Arzt entscheidet möglicherweise, die Behandlung mit Synjardy zeitweise oder ganz zu beenden.

**Wenden Sie sich so rasch wie möglich an Ihren Arzt, wenn Sie folgende Nebenwirkungen bemerken:**

### **Niedrige Blutzuckerwerte (Hypoglykämie), die sehr häufig beobachtet werden (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)**

Wenn Sie Synjardy zusammen mit einem anderen Arzneimittel einnehmen, das die Blutzuckerwerte senken kann, wie z. B. einem Sulfonylharnstoff oder Insulin, ist das Risiko erhöht, dass bei Ihnen niedrige Blutzuckerwerte auftreten. Anzeichen für niedrige Blutzuckerwerte können sein:

- Zittern, Schwitzen, Unruhe oder Verwirrtheit, schneller Herzschlag
- Heißhunger, Kopfschmerzen

Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie niedrige Blutzuckerwerte zu behandeln sind und was zu tun ist, wenn bei Ihnen eines der oben genannten Anzeichen auftritt. Wenn bei Ihnen Symptome niedriger Blutzuckerwerte auftreten, sollten Sie Traubenzucker oder einen zuckerreichen Imbiss zu sich nehmen oder Fruchtsaft trinken. Wenn möglich, sollten Sie Ihren Blutzucker messen und sich ausruhen.

### **Harnwegsinfektionen, die häufig beobachtet werden (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)**

Die Anzeichen einer Harnwegsinfektion sind:

- brennendes Gefühl beim Wasserlassen
- trüb aussehender Urin
- Schmerzen im Becken- oder mittleren Rückenbereich (wenn die Nieren entzündet sind)

Harndrang oder häufigeres Wasserlassen können durch die Art und Weise, wie Synjardy wirkt, bedingt sein. Da sie aber auch Anzeichen einer Harnwegsinfektion sein können, sollten Sie ebenfalls Ihren Arzt informieren, wenn Sie eine Zunahme solcher Beschwerden bemerken.

### **Flüssigkeitsmangel (Dehydrierung), der gelegentlich beobachtet wird (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)**

Die Anzeichen bei einem Flüssigkeitsmangel sind unspezifisch, können aber folgende Symptome beinhalten:

- ungewöhnlich starkes Durstgefühl
- Benommenheit oder Schwindelgefühl beim Aufstehen
- Ohnmacht oder Bewusstlosigkeit

### **Andere Nebenwirkungen bei Einnahme von Synjardy:**

Sehr häufig

- Übelkeit, Erbrechen
- Durchfall oder Bauchschmerzen
- Appetitmangel

Häufig

- Pilzinfektion (Soor) im Genitalbereich
- Ausscheidung einer größeren Harnmenge als gewöhnlich oder häufigeres Wasserlassen
- Juckreiz
- Geschmacksveränderungen
- Durst
- Blutuntersuchungen können Veränderungen des Blutfettspiegels (Cholesterin) zeigen

Gelegentlich

- Anstrengung oder Schmerzen beim Wasserlassen
- Blutuntersuchungen können die Nierenfunktion betreffende Veränderungen zeigen (Kreatinin oder Harnstoff)
- Blutuntersuchungen können eine Zunahme des Anteils der roten Blutkörperchen im Blut (Hämatokrit) zeigen

Sehr selten

- verminderter Vitamin-B12-Spiegel im Blut
- auffällige Leberfunktionswerte, Entzündung der Leber (Hepatitis)
- Hautrötung (Erythem) oder juckender Hautausschlag (Nesselsucht)

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Appendix V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Synjardy aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung nach „EXP“ und auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: die Verpackung ist beschädigt oder zeigt Zeichen von Fremdeinwirkung.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Synjardy enthält**

Die Wirkstoffe sind: Empagliflozin und Metformin.

Jede Synjardy 5 mg/850 mg Filmpille (Tablette) enthält 5 mg Empagliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid.

Jede Synjardy 5 mg/1.000 mg Filmpille (Tablette) enthält 5 mg Empagliflozin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid.

Jede Synjardy 12,5 mg/850 mg Filmpille (Tablette) enthält 12,5 mg Empagliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid.

Jede Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Filmpille (Tablette) enthält 12,5 mg Empagliflozin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid.

Die sonstigen Bestandteile sind:

- Tablettenkern: Maisstärke, Copovidon, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat
- Tablettenüberzug: Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Talkum.  
Synjardy 5 mg/850 mg und Synjardy 5 mg/1.000 mg Tabletten enthalten auch Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172). Synjardy 12,5 mg/850 mg und Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Tabletten enthalten auch Eisen(II,III)-oxid (E172) und Eisen(III)-oxid (E172).

## Wie Synjardy aussieht und Inhalt der Packung

Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten sind gelblich-weiss, oval, bikonvex. Auf der einen Seite ist „S5“ und das Boehringer Ingelheim Logo und auf der anderen Seite „850“ eingeprägt. Die Tabletten sind 19,2 mm lang und 9,4 mm breit.

Synjardy 5 mg/1.000 mg Filmtabletten sind bräunlich-gelb, oval, bikonvex. Auf der einen Seite ist „S5“ und das Boehringer Ingelheim Logo und auf der anderen Seite „1000“ eingeprägt. Die Tabletten sind 21,1 mm lang und 9,7 mm breit.

Synjardy 12,5 mg/850 mg Filmtabletten sind blassrosa, oval, bikonvex. Auf der einen Seite ist „S12“ und das Boehringer Ingelheim Logo und auf der anderen Seite „850“ eingeprägt. Die Tabletten sind 19,2 mm lang und 9,4 mm breit.

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten sind dunkelbraun-violett, oval, bikonvex. Auf der einen Seite ist „S12“ und das Boehringer Ingelheim Logo und auf der anderen Seite „1000“ eingeprägt. Die Tabletten sind 21,1 mm lang und 9,7 mm breit.

Die Tabletten sind in perforierten PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen erhältlich. Die Packungsgrößen sind 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 und 100 x 1 Filmtablette sowie Bündelpackungen mit 120 (2 Packungen zu 60 x 1), 180 (2 Packungen zu 90 x 1) und 200 (2 Packungen zu 100 x 1) Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### Pharmazeutischer Unternehmer

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Straße 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Deutschland

### Hersteller

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Straße 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Deutschland

Boehringer Ingelheim Ελλάς Α.Ε.  
5th km Paiania – Markopoulo  
Koropi Attiki, 19400  
Griechenland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel.: +49 (0) 6172 273 2222

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

**France**

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

**România**

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

**Ireland**

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

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

**ANHANG IV**  
**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Inhibitoren des Natrium-Glukose-Cotransporters 2 (SGLT2-Inhibitoren) werden zusammen mit Diät und körperlicher Bewegung bei Patienten mit Diabetes Typ 2 entweder alleine oder in Kombination mit anderen Antidiabetika angewendet.

Im März 2016 wurde die EMA vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Canagliflozin über einen etwa zweifachen Anstieg von Amputation in den unteren Gliedmaßen bei mit Canagliflozin behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo informiert; dieser Anstieg wurde in der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gesponserten laufenden Studie CANVAS zu kardiovaskulären Ereignissen beobachtet. Darüber hinaus zeigte eine Analyse der laufenden Studie CANVAS-R zu renalen Ereignissen mit einer ähnlichen Population wie CANVAS ein numerisches Ungleichgewicht in Bezug auf Amputationsereignisse.

Zusätzlich zu den von der EMA erhaltenen Informationen empfahl das unabhängige Datenüberwachungskomitee (Independent Data Monitoring Committee, IDMC) für die Studien CANVAS und CANVAS-R, das Zugang zu allen unverblindeten kardiovaskulären Ergebnissen und Sicherheitsdaten hat, die Studie fortzusetzen, Maßnahmen zur Minimierung dieses potenziellen Risikos zu ergreifen und die Teilnehmer angemessen über dieses Risiko aufzuklären.

Die Europäische Kommission leitete am 15. April 2016 ein Verfahren gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 ein; der PRAC wurde aufgefordert, die Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Canagliflozin enthaltenden Arzneimitteln zu bewerten, zu beurteilen, ob dies ein Problem einer gesamten Klasse ist, und bis zum 31. März 2017 eine Empfehlung auszugeben, ob die entsprechenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollten und ob provisorische Maßnahmen erforderlich sind, um die sichere und wirksame Anwendung dieser Arzneimittel sicherzustellen.

Eine direkte Mitteilung an das medizinische Fachpersonal (DHPC) wurde am 2. Mai 2016 in Umlauf gebracht, um Angehörige der Gesundheitsberufe darüber zu informieren, dass in einer klinischen Prüfung zu Canagliflozin ein um das Zweifache erhöhter Anstieg von Amputationen in den unteren Gliedmaßen (vor allem des Zehs) beobachtet wurde; darüber hinaus wurde der Bedarf, Patienten über die Wichtigkeit einer präventiven Fußpflege zu informieren, betont. Die Mitteilung bat Angehörige der Gesundheitsberufe zudem, ein Beenden der Behandlung bei Patienten in Erwägung zu ziehen, bei denen einer Amputation vorangehende Ereignisse auftreten.

Außerdem war der PRAC der Auffassung, dass ein Klasseneffekt nicht ausgeschlossen werden kann, da alle SGLT2-Inhibitoren den gleichen Wirkmechanismus haben, der potenzielle Mechanismus, der zu einem erhöhten Amputationsrisiko führt, unbekannt ist und eine zugrunde liegende, nur für Canagliflozin enthaltende Arzneimittel spezifische Ursache bisher nicht identifiziert werden konnte. Daher forderte die Europäische Kommission am 6. Juli 2016 eine Ausweitung des aktuellen Verfahrens auf alle zugelassenen Arzneimittel der Klasse der SGLT2-Inhibitoren.

### **Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC**

Unter Berücksichtigung aller verfügbaren Daten war der PRAC der Ansicht, dass die zunehmenden Daten zu Amputationen in den Studien CANVAS und CANVAS-R ein erhöhtes Amputationsrisiko für Canagliflozin bestätigen; es ist unwahrscheinlich, dass der Unterschied beim Amputationsrisiko, der unter Canagliflozin im Vergleich zu Placebo beobachtet wurde, ein Zufallsbefund ist. Der PRAC war auch der Auffassung, dass Daten zu Amputationsereignissen aus klinischen Prüfungen und der Überwachung nach der Zulassung für Dapagliflozin und Empagliflozin enthaltende Arzneimittel entweder nicht in gleichem Ausmaß wie für Canagliflozin enthaltende Arzneimittel verfügbar sind oder hier einige Beschränkungen bei der Datenerfassung vorliegen.

Der PRAC war zudem der Ansicht, dass es derzeit nicht möglich ist, eine zugrunde liegende Ursache für die beobachteten Ungleichgewichte beim Amputationsrisiko zu identifizieren, die spezifisch auf Canagliflozin enthaltende Arzneimittel zurückzuführen wäre und nicht auf andere Arzneimittel dieser

Klasse. Alle Mitglieder der Arzneimittelklasse haben den gleichen Wirkmechanismus und es gibt keinen bestätigten zugrunde liegenden Mechanismus, der für Canagliflozin spezifisch ist. Der Wirkmechanismus, der es zuließe zu verstehen, welche Patienten einem erhöhten Risiko unterliegen, ist daher noch unklar.

Der PRAC stellte fest, dass ein erhöhtes Amputationsrisiko bisher nur unter Canagliflozin festgestellt wurde. Jedoch läuft noch eine großangelegte kardiovaskuläre Ergebnisstudie (DECLARE) zu Dapagliflozin und in der abgeschlossenen großangelegten kardiovaskulären Ergebnisstudie zu Empagliflozin (EMPA-REG) wurden Amputationsereignisse nicht systematisch erfasst. Somit ist es derzeit nicht möglich zu ermitteln, ob ein erhöhtes Amputationsrisiko ein Klasseneffekt ist oder nicht.

Daher gelangte der PRAC unter Berücksichtigung aller eingereichten Daten angesichts der oben genannte Punkte zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der oben aufgeführten Arzneimittel weiterhin positiv ist, war jedoch der Auffassung, dass Änderungen an den Produktinformationen aller zugelassenen SGLT2-Inhibitoren, d. h. das Hinzufügen von Informationen zum Risiko für Amputationen in den unteren Gliedmaßen, sowie zusätzliche im Risikomanagementplan dargelegte Pharmakovigilanzaktivitäten gerechtfertigt sind. Die Studien CANVAS und CANVAS-R sowie die Studien CREDENCE und DECLARE werden planmäßig 2017 bzw. 2020 abgeschlossen. Eine abschließende Analyse dieser Studien nach Entblindung wird weitere Informationen zum Nutzen-Risiko-Verhältnis von SGLT2-Inhibitoren liefern, insbesondere zum Risiko für Amputationen in den unteren Gliedmaßen.

### **Begründung für die Empfehlung des PRAC**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC berücksichtigte das Verfahren nach Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 für die in Anhang A aufgeführten Arzneimittel.
- Der PRAC überprüfte alle von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereichten Daten in Bezug auf das Risiko für Amputationen in den unteren Gliedmaßen bei Patienten in Behandlung mit Inhibitoren des Natrium-Glukose-Cotransporters 2 (SGLT2-Inhibitoren) gegen Diabetes mellitus Typ 2.
- Der PRAC war der Auffassung, dass die verfügbaren Daten zu Amputationen in den Studien CANVAS und CANVAS-R bestätigen, dass die Behandlung mit Canagliflozin zu einem erhöhten Risiko für Amputationen in den unteren Gliedmaßen, vor allem des Zehs, beitragen kann.
- Der PRAC war auch der Meinung, dass ein Wirkmechanismus, der es zuließe zu verstehen, welche Patienten einem erhöhten Risiko unterliegen, noch unklar ist.
- Der PRAC war der Ansicht, dass es derzeit nicht möglich ist, eine zugrunde liegende Ursache für die beobachteten Ungleichgewichte beim Amputationsrisiko zu identifizieren, die spezifisch auf Canagliflozin enthaltende Arzneimittel zurückzuführen wäre und nicht auf andere Arzneimittel dieser Klasse.
- Der PRAC stellte fest, dass Daten zu Amputationsereignissen aus klinischen Prüfungen und der Überwachung nach der Zulassung für Dapagliflozin und Empagliflozin enthaltende Arzneimittel entweder nicht in gleichem Ausmaß wie für Canagliflozin enthaltende Arzneimittel verfügbar sind oder hier einige Beschränkungen bei der Datenerfassung dieser Ereignisse vorliegen.
- Der PRAC war daher der Auffassung, dass das Risiko einen möglichen Klasseneffekt darstellt.
- Da keine spezifischen Risikofaktoren identifiziert werden konnten, abgesehen von allgemeinen potenziell zu den Ereignissen beitragenden Amputationsrisikofaktoren, empfahl der PRAC, dass Patienten über eine präventive Routinefußpflege und eine angemessene Hydrierung als allgemeine Ratschläge zur Vorbeugung von Amputationen aufgeklärt werden sollten.
- Der PRAC war daher der Ansicht, dass das Risiko für Amputationen in den unteren Gliedmaßen in die Produktinformationen aller in Anhang A aufgelisteten Arzneimittel zusammen mit einem Warnhinweis für Angehörige der Gesundheitsberufe und Patienten in Bezug auf die Wichtigkeit einer präventiven Routinefußpflege aufgenommen werden sollte. Der Warnhinweis für Canagliflozin beinhaltet auch die Information, dass bei Patienten, bei denen einer Amputation vorangehende Ereignisse auftreten, ein Beenden der Behandlung in Erwägung gezogen werden

sollte. Bei Canagliflozin wurden Amputationen in den unteren Gliedmaßen (vor allem des Zehs) auch als unerwünschte Arzneimittelwirkung in die Produktinformationen aufgenommen.

- Der PRAC war zudem der Ansicht, dass zusätzliche Informationen zu Amputationsereignissen mithilfe von entsprechenden Prüfbögen für klinische Prüfungen, Nachbeobachtungsfragebögen für Fälle nach der Markteinführung, der Nutzung von Listen häufiger bevorzugter Bezeichnungen (PT) des MedDRA für einer Amputation vorangehende Ereignisse und einer geeigneten Metaanalyse großangelegter Studien, einschließlich Studien zu kardiovaskulären Ergebnissen, erfasst werden sollten. Alle Risikomanagementpläne sollten entsprechend über eine angemessene Änderung, die bis spätestens einen Monat nach dem Beschluss der Europäischen Kommission einzureichen ist, aktualisiert werden –

gelangte der PRAC zu der Schlussfolgerung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der SGLT2-Inhibitoren enthaltenden Arzneimittel, die in Anhang A aufgeführt sind, vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen an den Produktinformationen und zusätzlichen Pharmakovigilanzaktivitäten, die im Risikomanagementplan dargelegt werden sollten, weiterhin positiv ist.

Der PRAC empfahl daher, dass die Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen für alle in Anhang A genannten Arzneimittel, für die die Änderungen der entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage in Anhang III der Empfehlung des PRAC dargelegt sind, gerechtfertigt ist.

#### **Gutachten des CHMP**

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der CHMP den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung für die Empfehlung des PRAC zu.

#### ***Gesamtschlussfolgerung***

Im Ergebnis erachtet der CHMP das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance und Synjardy vorbehaltlich der oben genannten Änderungen der Produktinformation weiterhin als positiv.

Daher empfiehlt der CHMP die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance und Synjardy.