

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

Jardiance 10 mg Filmtabletten
Jardiance 25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jardiance 10 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält 10 mg Empagliflozin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält Lactose-Monohydrat entsprechend 154,3 mg Lactose.

Jardiance 25 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält 25 mg Empagliflozin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält Lactose-Monohydrat entsprechend 107,4 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Jardiance 10 mg Filmtabletten

Runde, hellgelbe, bikonvexe Filmtablette mit abgeschrägten Kanten, in die auf der einen Seite „S10“ und auf der anderen Seite das Boehringer Ingelheim Logo eingeprägt ist (Durchmesser der Tablette: 9,1 mm).

Jardiance 25 mg Filmtabletten

Ovale, hellgelbe, bikonvexe Filmtablette, in die auf der einen Seite „S25“ und auf der anderen Seite das Boehringer Ingelheim Logo eingeprägt ist (Länge der Tablette: 11,1 mm, Breite der Tablette: 5,6 mm).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht ausreichend behandeltem Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung angewendet

- als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes

Zu Studienergebnissen 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

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg Empagliflozin einmal täglich für die Monotherapie und *Add-on*-Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes. Bei Patienten, die Empagliflozin 10 mg einmal täglich vertragen, eine eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² haben und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden. Die Tageshöchstdosis beträgt 25 mg (siehe unten und Abschnitt 4.4).

Bei Anwendung von Empagliflozin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Insulin kann unter Umständen eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffs oder des Insulins in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Aufgrund des Wirkmechanismus ist die blutzuckersenkende Wirksamkeit von Empagliflozin von der Nierenfunktion abhängig. Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl ≥ 60 ml/min nicht erforderlich.

Bei Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl < 60 ml/min sollte keine Therapie mit Empagliflozin begonnen werden. Bei Patienten, die Empagliflozin vertragen und deren eGFR dauerhaft unter 60 ml/min/1,73 m² oder deren CrCl dauerhaft unter 60 ml/min fällt, sollte die Empagliflozin-Dosis auf 10 mg einmal täglich angepasst oder diese Dosis beibehalten werden. Empagliflozin sollte bei einer persistierenden eGFR unter 45 ml/min/1,73 m² oder einer persistierenden CrCl unter 45 ml/min abgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2).

Empagliflozin sollte bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) oder bei Dialysepatienten nicht angewendet werden, da es bei diesen Patienten voraussichtlich nicht wirksam ist (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung nicht erforderlich. Die Exposition gegenüber Empagliflozin ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung erhöht. Da die therapeutischen Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung begrenzt sind, wird die Anwendung von Empagliflozin bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Es ist keine altersabhängige Dosisanpassung erforderlich. 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 einer Therapie mit Empagliflozin wegen der begrenzten therapeutischen Erfahrungen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Empagliflozin bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Die Tabletten können zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden und werden im Ganzen mit Wasser geschluckt. Wenn eine Dosis vergessen wird, sollte diese eingenommen werden, sobald der Patient daran denkt. Es sollte keine Einnahme einer doppelten Dosis am gleichen Tag erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Jardiance sollte bei Patienten mit Typ-1-Diabetes oder zur Behandlung einer diabetischen Ketoazidose nicht 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 eindeutiger 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.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl < 60 ml/min sollte keine Therapie mit Jardiance begonnen werden. Bei Patienten, die Empagliflozin vertragen und deren eGFR dauerhaft unter 60 ml/min/1,73 m² oder deren CrCl dauerhaft unter 60 ml/min liegt, sollte die Empagliflozin-

Dosis auf 10 mg einmal täglich angepasst oder diese Dosis beibehalten werden. Empagliflozin sollte bei einer persistierenden eGFR unter 45 ml/min/1,73 m² oder einer persistierenden CrCl unter 45 ml/min abgesetzt werden. Empagliflozin sollte bei Patienten mit ESRD oder bei Dialysepatienten nicht angewendet werden, da es bei diesen Patienten voraussichtlich nicht wirksam ist (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Überwachung der Nierenfunktion

Aufgrund des Wirkmechanismus hängt die blutzuckersenkende Wirksamkeit von Empagliflozin von der Nierenfunktion ab. Deshalb wird eine Kontrolle der Nierenfunktion wie folgt empfohlen:

- Vor Beginn einer Therapie mit Empagliflozin und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung, d. h. mindestens einmal jährlich (siehe Abschnitte 4.2, 5.1 und 5.2),
- Vor Beginn einer Begleittherapie mit Arzneimitteln, die sich negativ auf die Nierenfunktion auswirken können.

Leberschädigung

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

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 Hydrationszustand beeinflussen könnte. Bei Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, kann ein höheres Risiko für einen Volumenmangel bestehen. Bei diesen Patienten traten unter der Behandlung mit Empagliflozin im Vergleich zu Placebo häufiger Nebenwirkungen auf, die mit einem Volumenmangel in Verbindung standen (siehe Abschnitt 4.8). 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 mit Empagliflozin wird bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

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 Antihypertensiva 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 Empagliflozin 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 Empagliflozin 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 mit Empagliflozin 25 mg und mit Placebo behandelten Patienten vergleichbar, während sie bei mit Empagliflozin 10 mg behandelten Patienten höher war (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 mit Empagliflozin 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.

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 Jardiance fallen Urintests auf Glucose bei mit Jardiance behandelten Patienten positiv aus.

Lactose

Die Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Diuretika

Empagliflozin kann den diuretischen Effekt von Thiazid- und Schleifendiuretika verstärken und das Risiko einer Dehydrierung 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 Interaktionsstudie 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 Exposition gegenüber Empagliflozin 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, Glimepirid, 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, Glimepirid, Pioglitazon, Sitagliptin, Linagliptin, Simvastatin, Warfarin, Ramipril, Digoxin, Diuretika und oralen Kontrazeptiva hat.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung 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 (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Jardiance während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es liegen keine Daten beim Menschen vor, ob Empagliflozin in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Empagliflozin in die Milch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Jardiance soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es wurden keine Studien mit Jardiance zu den Auswirkungen auf die Fertilität beim Menschen durchgeführt. Tierexperimentelle Studien 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

Jardiance 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 Lenken eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen zu vermeiden, insbesondere wenn Jardiance in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und/oder Insulin angewendet wird.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In die klinischen Studien zur Beurteilung der Sicherheit von Empagliflozin waren insgesamt 15.582 Patienten mit Typ-2-Diabetes eingeschlossen, von denen 10.004 Patienten Empagliflozin erhielten, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff, Pioglitazon, DPP-4-Inhibitoren oder Insulin.

In 6 placebokontrollierten Studien mit einer Dauer von 18 bis 24 Wochen waren 3.534 Patienten eingeschlossen, von denen 1.183 mit Placebo und 2.351 mit Empagliflozin behandelt wurden. Die Gesamthäufigkeit unerwünschter Ereignisse war bei den Patienten, die Empagliflozin erhielten, ähnlich wie mit Placebo. Die am häufigsten angegebene Nebenwirkung war Hypoglykämie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin (siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nach Systemorganklassen und MedDRA bevorzugten Bezeichnungen eingeteilten Nebenwirkungen bei Patienten, die in placebokontrollierten Studien Empagliflozin erhielten, sind in nachstehender Tabelle aufgeführt (Tabelle 1).

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 1: In placebokontrollierten Studien berichtete Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>		Vaginale Moniliasis, Vulvovaginitis, Balanitis und andere genitale Infektionen ^a Harnwegsinfektion ^a		
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Hypoglykämie (bei Anwendung zusammen mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin) ^a	Durst		Diabetische Ketoazidose ^{b, *}
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>		Pruritus (generalisiert)		
<i>Gefäßerkrankungen</i>			Volumenmangel ^a	
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>		Verstärkte Harnausscheidung ^a	Dysurie	
<i>Untersuchungen</i>		Serumlipide erhöht ^c	Kreatinin im Blut erhöht/ glomeruläre Filtrationsrate vermindert ^a Hämatokrit erhöht ^d	

^a siehe nachfolgende Unterabschnitte für weitere Informationen

^b abgeleitet von Daten nach Markteinführung

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

^d Die mittleren Änderungen des Hämatokrits gegenüber dem Ausgangswert betrugen 3,4 % bzw. 3,6 % für Empagliflozin 10 mg bzw. 25 mg im Vergleich zu 0,1 % für Placebo. In der EMPA-REG-OUTCOME-Studie gingen die Hämatokritwerte nach einer Nachbeobachtungsphase von 30 Tagen nach Behandlungsende auf die Ausgangswerte zurück.

* siehe Abschnitt 4.4

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypoglykämie

Die Häufigkeit einer Hypoglykämie war abhängig von der Hintergrundtherapie in den betreffenden Studien und war mit Empagliflozin als Monotherapie, *Add-on*-Therapie zu Metformin, *Add-on*-Therapie zu Pioglitazon mit oder ohne Metformin, *Add-on*-Therapie zu Linagliptin und Metformin und als Ergänzung zur Standardtherapie ähnlich wie mit Placebo sowie mit der Kombination von Empagliflozin und Metformin bei nicht vorbehandelten Patienten ähnlich wie bei jenen, die Empagliflozin oder Metformin als Einzelsubstanzen erhielten. Die Häufigkeit war höher bei einer *Add-on*-Therapie zu Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Empagliflozin 10 mg: 16,1 %, Empagliflozin 25 mg: 11,5 %, Placebo: 8,4 %), bei einer *Add-on*-Therapie zu Basalinsulin mit oder ohne Metformin und mit oder ohne Sulfonylharnstoff (Empagliflozin 10 mg: 19,5 %, Empagliflozin 25 mg: 28,4 %, Placebo: 20,6 % in den ersten 18 Behandlungswochen, wenn die Insulindosis nicht angepasst werden konnte; Empagliflozin 10 mg und 25 mg: 36,1 %, Placebo: 35,3 % über die

78-wöchige Studiendauer) und bei einer *Add-on*-Therapie zu multiplen täglichen Insulininjektionen mit oder ohne Metformin (Empagliflozin 10 mg: 39,8 %, Empagliflozin 25 mg: 41,3 %, Placebo: 37,2 % in den ersten 18 Behandlungswochen, wenn die Insulindosis nicht angepasst werden konnte; Empagliflozin 10 mg: 51,1 %, Empagliflozin 25 mg: 57,7 %, Placebo: 58 % über die 52-wöchige Studiendauer).

Schwere Hypoglykämie (Ereignisse, die Fremdhilfe erforderten)

Im Vergleich zu Placebo wurde keine Zunahme schwerer Hypoglykämien beobachtet, wenn Empagliflozin als Monotherapie, *Add-on*-Therapie zu Metformin, *Add-on*-Therapie zu Metformin und einem Sulfonylharnstoff, *Add-on*-Therapie zu Pioglitazon mit oder ohne Metformin, *Add-on*-Therapie zu Linagliptin und Metformin und als Ergänzung zur Standardtherapie angewendet wurde. Dies galt auch für die Kombination von Empagliflozin mit Metformin bei nicht vorbehandelten Patienten im Vergleich zu jenen, die Empagliflozin oder Metformin als Einzelsubstanzen erhielten. Die Häufigkeit war höher bei einer *Add-on*-Therapie zu Basalinsulin mit oder ohne Metformin und mit oder ohne Sulfonylharnstoff (Empagliflozin 10 mg: 0 %, Empagliflozin 25 mg: 1,3 %, Placebo: 0 % in den ersten 18 Behandlungswochen, wenn die Insulindosis nicht angepasst werden konnte; Empagliflozin 10 mg: 0 %, Empagliflozin 25 mg: 1,3 %, Placebo 0 % über die 78-wöchige Studiendauer) und bei einer *Add-on*-Therapie zu multiplen täglichen Insulininjektionen mit oder ohne Metformin (Empagliflozin 10 mg: 1,6 %, Empagliflozin 25 mg: 0,5 %, Placebo: 1,6 % in den ersten 18 Behandlungswochen, wenn die Insulindosis nicht angepasst werden konnte, und über die 52-wöchige Studiendauer).

Vaginale Moniliasis, Vulvovaginitis, Balanitis und andere genitale Infektionen

Vaginale Moniliasis, Vulvovaginitis, Balanitis und andere genitale Infektionen wurden bei den mit Empagliflozin behandelten Patienten häufiger berichtet (Empagliflozin 10 mg: 4,0 %, Empagliflozin 25 mg: 3,9 %) als mit Placebo (1,0 %). Diese Infektionen wurden bei den mit Empagliflozin behandelten Frauen häufiger angegeben als mit Placebo und der Unterschied bezüglich der Häufigkeit war bei Männern geringer. Die Infektionen des Genitaltrakts waren von leichter bis mittlerer Intensität.

Verstärkte Harnausscheidung

Eine verstärkte Harnausscheidung (einschließlich der vordefinierten Begriffe Pollakisurie, Polyurie und Nykturie) wurde bei den mit Empagliflozin behandelten Patienten häufiger angegeben (Empagliflozin 10 mg: 3,5 %, Empagliflozin 25 mg: 3,3 %) als mit Placebo (1,4 %). Die verstärkte Harnausscheidung war meist von leichter bis mittlerer Intensität. Eine Nykturie wurde mit Placebo und Empagliflozin etwa gleich häufig angegeben (< 1 %).

Harnwegsinfektionen

Die Gesamthäufigkeit von als unerwünschte Ereignisse angegebenen Harnwegsinfektionen war bei mit Empagliflozin 25 mg und mit Placebo behandelten Patienten vergleichbar (7,0 % bzw. 7,2 %), während sie bei mit Empagliflozin 10 mg behandelten Patienten höher war (8,8 %). 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 den mit Empagliflozin behandelten Frauen häufiger angegeben; bei den Männern bestand dagegen kein Unterschied.

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 Empagliflozin (Empagliflozin 10 mg: 0,6 %, Empagliflozin 25 mg: 0,4 %) bzw. Placebo (0,3 %) behandelten Patienten vergleichbar. Ein Volumenmangel trat bei Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, die mit Empagliflozin 10 mg (2,3 %) oder Empagliflozin 25 mg (4,3 %) behandelt wurden, häufiger auf als mit Placebo (2,1 %).

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 insgesamt ähnlich (erhöhtes Kreatinin im Blut: Empagliflozin 10 mg 0,6 %, Empagliflozin 25 mg 0,1 %, Placebo 0,5 %; verminderte glomeruläre Filtrationsrate: Empagliflozin 10 mg 0,1 %, Empagliflozin 25 mg 0 %, Placebo 0,3 %). Die initiale Zunahme von Kreatinin und die initiale Abnahme der geschätzten glomerulären Filtrationsrate bei den mit Empagliflozin behandelten Patienten war 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 [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

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.

Behandlung

Bei einer Überdosierung sollte eine auf den klinischen Zustand des Patienten abgestimmte Behandlung eingeleitet werden. Ob Empagliflozin durch Hämodialyse entfernt werden kann, wurde nicht untersucht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Andere Antidiabetika, exkl. Insuline,
ATC-Code: A10BX12

Wirkmechanismus

Empagliflozin ist ein reversibler, hochpotenter (IC_{50} von 1,3 nmol/l) und selektiver kompetitiver Inhibitor des Natrium-Glucose-Cotransporters 2 (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 Glucoserückresorption. 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 im Durchschnitt etwa 78 g/Tag. Die erhöhte Glucoseausscheidung im Urin führte bei Patienten mit Typ-2-Diabetes zu einer sofortigen Senkung der Plasmaglucoosespiegel.

Empagliflozin verbessert sowohl die Werte der Nüchtern-Plasmaglucose als auch der postprandialen Plasmaglucose. 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- β (HOMA- β) 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 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.

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 14.663 Patienten mit Typ-2-Diabetes beurteilt, die in 12 doppelblinden, placebo- und aktivkontrollierten klinischen Studien behandelt wurden und von denen 9.295 Empagliflozin erhielten (Empagliflozin 10 mg: 4.165 Patienten; Empagliflozin 25 mg: 5.130 Patienten). In fünf Studien betrug die Behandlungsdauer 24 Wochen; in Verlängerungen dieser und anderer Studien wurden die Patienten bis zu 102 Wochen lang mit Empagliflozin behandelt.

Die Behandlung mit Empagliflozin als Monotherapie und in Kombination mit Metformin, Pioglitazon, einem 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. 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.

Monotherapie

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin als Monotherapie wurde bei nicht vorbehandelten Patienten in einer 24-wöchigen doppelblinden, placebo- und aktivkontrollierten Studie untersucht. Die Behandlung mit Empagliflozin führte im Vergleich zu Placebo zu einer statistisch signifikanten ($p < 0,0001$) Reduktion des HbA1c (Tabelle 2) sowie zu einer klinisch relevanten Abnahme der NPG. In einer präspezifizierten Analyse von Patienten ($N = 201$) mit einem HbA1c-Ausgangswert $\geq 8,5$ % führte die Behandlung zu einer Reduktion des HbA1c-Werts gegenüber dem Ausgangswert von -1,44 % für Empagliflozin 10 mg, -1,43 % für Empagliflozin 25 mg, -1,04 % für Sitagliptin und zu einer Zunahme um 0,01 % für Placebo.

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

Tabelle 2: Wirksamkeitsergebnisse einer placebokontrollierten Studie mit Empagliflozin als Monotherapie^a über 24 Wochen

	Placebo	Jardiance		Sitagliptin
		10 mg	25 mg	100 mg
N	228	224	224	223
HbA1c (%)				
Ausgangswert (Mittelwert)	7,91	7,87	7,86	7,85
Änderung gegenüber dem Ausgangswert ¹	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Unterschied gegenüber Placebo ¹ (97,5 %-KI)		-0,74* (-0,90; -0,57)	-0,85* (-1,01; -0,69)	-0,73 (-0,88; -0,59) ³
N	208	204	202	200
Patienten (%) mit HbA1c-Ausgangswert ≥ 7 %, die einen HbA1c-Wert < 7 % erreichten²	12,0	35,3	43,6	37,5
N	228	224	224	223
Körpergewicht (kg)				
Ausgangswert (Mittelwert)	78,23	78,35	77,80	79,31
Änderung gegenüber dem Ausgangswert ¹	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Unterschied gegenüber Placebo ¹ (97,5 %-KI)		-1,93* (-2,48; -1,38)	-2,15* (-2,70; -1,60)	0,52 (-0,04; 1,00) ³
N	228	224	224	223
SBD (mmHg)⁴				
Ausgangswert (Mittelwert)	130,4	133,0	129,9	132,5
Änderung gegenüber dem Ausgangswert ¹	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Unterschied gegenüber Placebo ¹ (97,5 %-KI)		-2,6* (-5,2; -0,0)	-3,4* (-6,0; -0,9)	0,8 (-1,4; 3,1) ³

^a Gesamtkollektiv mit Fortschreibung des letzten verfügbaren Wertes (LOCF) vor Gabe einer zusätzlichen blutzuckersenkenden Bedarfstherapie

¹ für Ausgangswert adjustierter Mittelwert

² wegen des sequenziellen konfirmatorischen Testverfahrens nicht für statistische Signifikanz evaluiert

³ 95 %-KI

⁴ LOCF, Werte nach antihypertensiver Bedarfsmedikation zensiert

* p-Wert < 0,0001

Kombinationstherapie

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 mit oder ohne Metformin im Vergleich zu Placebo zu einer statistisch signifikanten ($p < 0,0001$) Abnahme des HbA1c-Werts 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^a über 24 Wochen

Add-on-Therapie zu Metformin			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Ausgangswert (Mittelwert)	7,90	7,94	7,86
Änderung gegenüber dem Ausgangswert ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Unterschied gegenüber Placebo ¹ (97,5%-KI)		-0,57* (-0,72; -0,42)	-0,64* (-0,79; -0,48)
N	184	199	191
Patienten (%) mit HbA1c-Ausgangswert \geq 7 %, die einen HbA1c-Wert < 7 % erreichten²	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
Körpergewicht (kg)			
Ausgangswert (Mittelwert)	79,73	81,59	82,21
Änderung gegenüber dem Ausgangswert ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Unterschied gegenüber Placebo ¹ (97,5 %-KI)		-1,63* (-2,17; -1,08)	-2,01* (-2,56; -1,46)
N	207	217	213
SBD (mmHg)²			
Ausgangswert (Mittelwert)	128,6	129,6	130,0
Änderung gegenüber dem Ausgangswert ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Unterschied gegenüber Placebo ¹ (95 %-KI)		-4,1* (-6,2; -2,1)	-4,8* (-6,9; -2,7)
Add-on-Therapie zu Metformin und einem Sulfonylharnstoff			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Ausgangswert (Mittelwert)	8,15	8,07	8,10
Änderung gegenüber dem Ausgangswert ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Unterschied gegenüber Placebo ¹ (97,5 %-KI)		-0,64* (-0,79; -0,49)	-0,59* (-0,74; -0,44)
N	216	209	202
Patienten (%) mit HbA1c-Ausgangswert \geq 7 %, die einen HbA1c-Wert < 7 % erreichten²	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
Körpergewicht (kg)			
Ausgangswert (Mittelwert)	76,23	77,08	77,50
Änderung gegenüber dem Ausgangswert ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Unterschied gegenüber Placebo ¹ (97,5 %-KI)		-1,76* (-2,25; -1,28)	-1,99* (-2,48; -1,50)
N	225	225	216
SBD (mmHg)²			
Ausgangswert (Mittelwert)	128,8	128,7	129,3

Änderung gegenüber dem Ausgangswert ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Unterschied gegenüber Placebo ¹ (95 %-KI)		-2,7 (-4,6; -0,8)	-2,1 (-4,0; -0,2)
Add-on-Therapie zu Pioglitazon +/- Metformin			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	165	165	168
HbA1c (%)			
Ausgangswert (Mittelwert)	8,16	8,07	8,06
Änderung gegenüber dem Ausgangswert ¹	-0,11	-0,59	-0,72
Unterschied gegenüber Placebo ¹ (97,5 %-KI)		-0,48* (-0,69; -0,27)	-0,61* (-0,82; -0,40)
N	155	151	160
Patienten (%) mit HbA1c-Ausgangswert \geq 7 %, die einen HbA1c-Wert $<$ 7 % erreichten²	7,7	24	30
N	165	165	168
Körpergewicht (kg)			
Ausgangswert (Mittelwert)	78,1	77,97	78,93
Änderung gegenüber dem Ausgangswert ¹	0,34	-1,62	-1,47
Unterschied gegenüber Placebo ¹ (97,5 %-KI)		-1,95* (-2,64; -1,27)	-1,81* (-2,49; -1,13)
N	165	165	168
SBD (mmHg)³			
Ausgangswert (Mittelwert)	125,7	126,5	126
Änderung gegenüber dem Ausgangswert ¹	0,7	-3,1	-4,0
Unterschied gegenüber Placebo ¹ (95 %-KI)		-3,9 (-6,23; -1,50)	-4,7 (-7,08; -2,37)

^a Gesamtkollektiv mit Fortschreibung des letzten verfügbaren Wertes (LOCF) vor Gabe einer zusätzlichen blutzuckersenkenden Bedarfstherapie

¹ für Ausgangswert adjustierter Mittelwert

² wegen des sequenziellen konfirmatorischen Testverfahrens nicht für statistische Signifikanz evaluiert

³ LOCF, Werte nach antihypertensiver Bedarfsmedikation zensiert

* p-Wert $<$ 0,0001

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^a

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

Met = Metformin; Empa = Empagliflozin

¹ für Ausgangswert adjustierter Mittelwert

^a Die Analysen wurden am Gesamtkollektiv unter Verwendung der beobachteten Fälle durchgeführt

^b Verabreicht in zwei aufgeteilten gleich großen Dosen pro Tag bei Gabe zusammen mit Metformin

^c 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

Add-on-Therapie zu Metformin und Linagliptin 5 mg			
	Placebo⁵	Empagliflozin⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Ausgangswert (Mittelwert)	7,96	7,97	7,97
Änderung gegenüber dem Ausgangswert ¹	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
Patienten (%) mit HbA1c-Ausgangswert \geq 7 %, die einen HbA1c-Wert $<$ 7 % erreichten²	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
Körpergewicht (kg)³			
Ausgangswert (Mittelwert)	82,3	88,4	84,4
Änderung gegenüber dem Ausgangswert ¹	-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
SBD (mmHg)⁴			
Ausgangswert (Mittelwert)	130,1	130,4	131,0
Änderung gegenüber dem Ausgangswert ¹	-1,7	-3,0	-4,3
Unterschied gegenüber Placebo (95 %-KI)		-1,3 (-4,2; 1,7)	-2,6 (-5,5; 0,4)

¹ für Ausgangswert adjustierter Mittelwert

² nicht für statistische Signifikanz evaluiert; nicht Teil des sequenziellen konfirmatorischen Testverfahrens für die sekundären Endpunkte

³ 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.

⁴ 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.

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

⁶ 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 mit 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 mit 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^a nach 104 Wochen

	Empagliflozin 25 mg	Glimepirid^b
N	765	780
HbA1c (%)		
Ausgangswert (Mittelwert)	7,92	7,92
Änderung gegenüber dem Ausgangswert ¹	-0,66	-0,55
Unterschied gegenüber Glimepirid ¹ (97,5 %-KI)	-0,11* (-0,20; -0,01)	
N	690	715
Patienten (%) mit HbA1c-Ausgangswert ≥ 7 %, die einen HbA1c-Wert < 7 % erreichten²	33,6	30,9
N	765	780
Körpergewicht (kg)		
Ausgangswert (Mittelwert)	82,52	83,03
Änderung gegenüber dem Ausgangswert ¹	-3,12	1,34
Unterschied gegenüber Glimepirid ¹ (97,5 %-KI)	-4,46** (-4,87; -4,05)	
N	765	780
SBD (mmHg)²		
Ausgangswert (Mittelwert)	133,4	133,5
Änderung gegenüber dem Ausgangswert ¹	-3,1	2,5
Unterschied gegenüber Glimepirid ¹ (97,5 %-KI)	-5,6** (-7,0; -4,2)	

^a Gesamtkollektiv mit Fortschreibung des letzten verfügbaren Wertes (LOCF) vor Gabe einer zusätzlichen blutzuckersenkenden Bedarfstherapie

^b bis zu 4 mg Glimepirid

¹ für Ausgangswert adjustierter Mittelwert

² 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 multiplen täglichen Insulininjektionen

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin als *Add-on*-Therapie zu mehrmals täglich verabreichtem Insulin mit oder ohne begleitende Metformin-Therapie wurde 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 Empagliflozin im Vergleich zu Placebo zu einer statistisch signifikanten Abnahme des HbA1c sowie zu einer Insulin-Ersparnis. Zudem führte Empagliflozin zu einer Abnahme der NPG und des Körpergewichts.

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

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	188	186	189
HbA1c (%) in Woche 18			
Ausgangswert (Mittelwert)	8,33	8,39	8,29
Änderung gegenüber dem Ausgangswert ¹	-0,50	-0,94	-1,02
Unterschied gegenüber Placebo ¹ (97,5 %-KI)		-0,44* (-0,61; -0,27)	-0,52* (-0,69; -0,35)
N	115	119	118
HbA1c (%) in Woche 52²			
Ausgangswert (Mittelwert)	8,25	8,40	8,37
Änderung gegenüber dem Ausgangswert ¹	-0,81	-1,18	-1,27
Unterschied gegenüber Placebo ¹ (97,5 %-KI)		-0,38*** (-0,62; -0,13)	-0,46* (-0,70; -0,22)
N	113	118	118
Patienten (%) mit HbA1c-Ausgangswert ≥ 7 %, die in Woche 52 einen HbA1c-Wert < 7 % erreichten	26,5	39,8	45,8
N	115	118	117
Insulin-Dosis (I.E./Tag) in Woche 52²			
Ausgangswert (Mittelwert)	89,94	88,57	90,38
Änderung gegenüber dem Ausgangswert ¹	10,16	1,33	-1,06
Unterschied gegenüber Placebo ¹ (97,5 %-KI)		-8,83# (-15,69; -1,97)	-11,22**(-18,09; -4,36)
N	115	119	118
Körpergewicht (kg) in Woche 52²			
Ausgangswert (Mittelwert)	96,34	96,47	95,37
Änderung gegenüber dem Ausgangswert ¹	0,44	-1,95	-2,04
Unterschied gegenüber Placebo ¹ (97,5 %-KI)		-2,39* (-3,54; -1,24)	-2,48* (-3,63; -1,33)

¹ für Ausgangswert adjustierter Mittelwert

² 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 < 0,0001

** p-Wert = 0,0003

*** p-Wert = 0,0005

p-Wert = 0,0040

Empagliflozin als Add-on-Therapie zu Basalinsulin

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin als *Add-on*-Therapie zu Basalinsulin mit oder ohne Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff wurde 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 konnte die Dosis angepasst werden, um einen NPG-Wert < 110 mg/dl zu erreichen.

Bis zur Woche 18 führte Empagliflozin zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des HbA1c (Tabelle 8).

Nach 78 Wochen führte Empagliflozin im Vergleich zu Placebo zu einer statistisch signifikanten Abnahme des HbA1c sowie zu einer Insulin-Ersparnis. Zudem führte Empagliflozin zu einer Abnahme von NPG, des Körpergewichts und des Blutdrucks.

Tabelle 8: Wirksamkeitsergebnisse einer placebokontrollierten Studie mit Empagliflozin als *Add-on*-Therapie zu Basalinsulin mit oder ohne Metformin oder einem Sulfonylharnstoff nach 18 und 78 Wochen^a

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
N	125	132	117
HbA1c (%) in Woche 18			
Ausgangswert (Mittelwert)	8,10	8,26	8,34
Änderung gegenüber dem Ausgangswert ¹	-0,01	-0,57	-0,71
Unterschied gegenüber Placebo ¹ (97,5 %-KI)		-0,56* (-0,78; -0,33)	-0,70* (-0,93; -0,47)
N	112	127	110
HbA1c (%) in Woche 78			
Ausgangswert (Mittelwert)	8,09	8,27	8,29
Änderung gegenüber dem Ausgangswert ¹	-0,02	-0,48	-0,64
Unterschied gegenüber Placebo ¹ (97,5 %-KI)		-0,46* (-0,73; -0,19)	-0,62* (-0,90; -0,34)
N	112	127	110
Basalinsulin-Dosis (I.E./Tag) in Woche 78			
Ausgangswert (Mittelwert)	47,84	45,13	48,43
Änderung gegenüber dem Ausgangswert ¹	5,45	-1,21	-0,47
Unterschied gegenüber Placebo ¹ (97,5 %-KI)		-6,66** (-11,56; -1,77)	-5,92** (-11,00; -0,85)

^a Gesamtkollektiv - Completer mit Fortschreibung des letzten verfügbaren Wertes (LOCF) vor Gabe einer zusätzlichen blutzuckersenkenden Bedarfstherapie

¹ für Ausgangswert adjustierter Mittelwert

* p-Wert < 0,0001

** p-Wert < 0,025

Patienten mit Nierenfunktionsstörung, 52-Wochen-Daten aus einer placebokontrollierten Studie

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin als *Add-on*-Therapie zu einer antidiabetischen Behandlung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurde in einer doppelblinden placebokontrollierten Studie über eine Dauer von 52 Wochen untersucht. Die Behandlung mit Empagliflozin führte in Woche 24 im Vergleich zu Placebo zu einer statistisch signifikanten Reduktion des HbA1c (Tabelle 9) und zu einer klinisch relevanten Verbesserung der NPG. Die Verbesserung von HbA1c, Körpergewicht und Blutdruck blieb bis zu 52 Wochen lang bestehen.

Tabelle 9: Ergebnisse einer placebokontrollierten Studie mit Empagliflozin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und Nierenfunktionsstörung^a nach 24 Wochen

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg	Placebo	Empagliflozin 25 mg
	eGFR ≥ 60 bis < 90 ml/min/1,73 m ²			eGFR ≥ 30 bis < 60 ml/min/1,73 m ²	
N	95	98	97	187	187
HbA1c (%)					
Ausgangswert (Mittelwert)	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Änderung gegenüber dem Ausgangswert ¹	0,06	-0,46	-0,63	0,05	-0,37
Unterschied gegenüber Placebo ¹ (95 %-KI)		-0,52* (-0,72; -0,32)	-0,68* (-0,88; -0,49)		-0,42* (-0,56; -0,28)
N	89	94	91	178	175
Patienten (%) mit HbA1c- Ausgangswert ≥ 7 %, die einen HbA1c- Wert < 7 % erreichten²	6,7	17,0	24,2	7,9	12,0
N	95	98	97	187	187
Körpergewicht (kg)²					
Ausgangswert (Mittelwert)	86,00	92,05	88,06	82,49	83,22
Änderung gegenüber dem Ausgangswert ¹	-0,33	-1,76	-2,33	-0,08	-0,98
Unterschied gegenüber Placebo ¹ (95 %-KI)		-1,43 (-2,09; -0,77)	-2,00 (-2,66; -1,34)		-0,91 (-1,41; -0,41)
N	95	98	97	187	187
SBD (mmHg)²					
Ausgangswert (Mittelwert)	134,69	137,37	133,68	136,38	136,64
Änderung gegenüber dem Ausgangswert ¹	0,65	-2,92	-4,47	0,40	-3,88
Unterschied gegenüber Placebo ¹ (95 %-KI)		-3,57 (-6,86; -0,29)	-5,12 (-8,41; -1,82)		-4,28 (-6,88; -1,68)

^a Gesamtkollektiv mit Fortschreibung des letzten verfügbaren Wertes (LOCF) vor Gabe einer zusätzlichen blutzuckersenkenden Bedarfstherapie

¹ für Ausgangswert adjustierter Mittelwert

² wegen des sequenziellen konfirmatorischen Testverfahrens nicht für statistische Signifikanz evaluiert
* p < 0,0001

Kardiovaskuläres Outcome

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 m², 17,8 % von 45-60 ml/min/1,73 m² und 7,7 % von 30-45 ml/min/1,73 m².

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 10).

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 10: Therapeutische Wirkung bezogen auf den primären zusammengesetzten Endpunkt, seine Komponenten und die Mortalität^a

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

MI = Myokardinfarkt

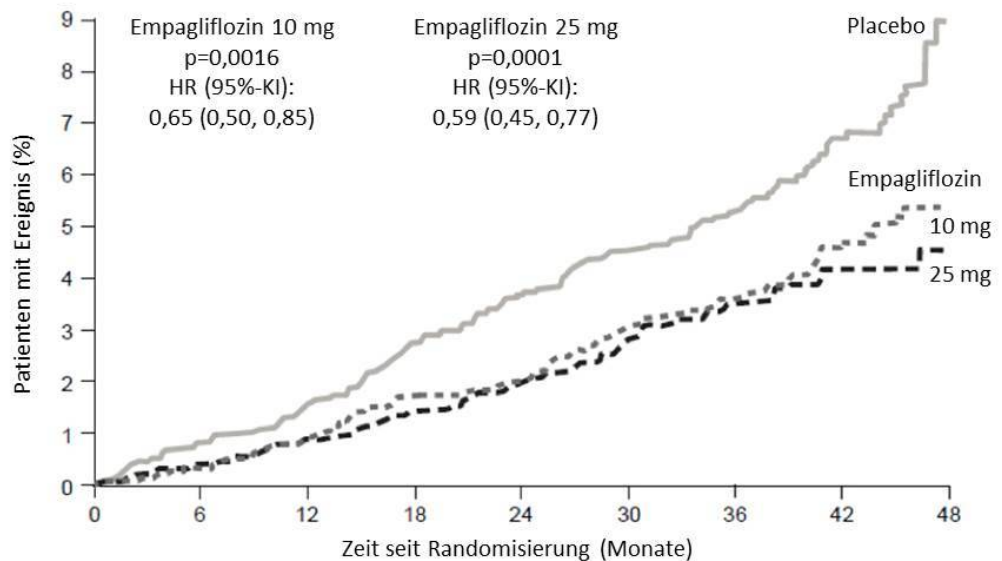
^a Treated Set (TS), d. h. Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienpräparates erhalten haben

^b 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									
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

Nüchtern-Plasma-Glucose

In vier placebokontrollierten Studien führte die Behandlung mit Empagliflozin als Monotherapie oder *Add-on*-Therapie zu Metformin, Pioglitazon oder Metformin plus einem Sulfonylharnstoff zu mittleren Änderungen der NPG gegenüber dem Ausgangswert von -20,5 mg/dl [-1,14 mmol/l] für Empagliflozin 10 mg und -23,2 mg/dl [-1,29 mmol/l] für Empagliflozin 25 mg im Vergleich zu Placebo (7,4 mg/dl [0,41 mmol/l]). Diese Wirkung wurde nach 24 Wochen beobachtet und hielt für 76 Wochen an.

Postprandialer 2-Stunden-Glucosewert

Die Behandlung mit Empagliflozin als *Add-on*-Therapie zu Metformin oder zu Metformin und einem Sulfonylharnstoff führte nach 24 Wochen zu einer klinisch relevanten 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 und einem Sulfonylharnstoff: Placebo -2,3 mg/dl, Empagliflozin 10 mg: -35,7 mg/dl, Empagliflozin 25 mg: -36,6 mg/dl).

Patienten mit hohem HbA1c-Ausgangswert > 10 %

In einer präspezifizierten gepoolten Analyse von drei Phase-3-Studien führte die offene Behandlung mit Empagliflozin 25 mg bei Patienten mit schwerer Hyperglykämie (N = 184, mittlerer HbA1c-Ausgangswert 11,15 %) nach 24 Wochen zu einer klinisch relevanten Abnahme des HbA1c gegenüber dem Ausgangswert von 3,27 %; in diesen Studien wurden keine Behandlungsarme mit Placebo oder Empagliflozin 10 mg mitgeführt.

Körpergewicht

In einer präspezifizierten gepoolten Analyse von vier placebokontrollierten Studien führte die Behandlung mit Empagliflozin nach 24 Wochen zu einer Abnahme des Körpergewichts (-0,24 kg für Placebo, -2,04 kg für Empagliflozin 10 mg und -2,26 kg für Empagliflozin 25 mg), die bis Woche 52 bestehen blieb (-0,16 kg für Placebo, -1,96 kg für Empagliflozin 10 mg und -2,25 kg für Empagliflozin 25 mg).

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 11). Die Behandlung mit Empagliflozin senkte den SBD und DBD im Sitzen.

Tabelle 11: Wirksamkeitsergebnisse einer placebokontrollierten Studie mit Empagliflozin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und unkontrolliertem Blutdruck^a nach 12 Wochen

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) in Woche 12¹			
Ausgangswert (Mittelwert)	7,90	7,87	7,92
Änderung gegenüber dem Ausgangswert ²	0,03	-0,59	-0,62
Unterschied gegenüber Placebo ² (95 %-KI)		-0,62* (-0,72; -0,52)	-0,65* (-0,75; -0,55)
24-Stunden-SBD in Woche 12³			
Ausgangswert (Mittelwert)	131,72	131,34	131,18
Änderung gegenüber dem Ausgangswert ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Unterschied gegenüber Placebo ⁴ (95 %-KI)		-3,44* (-4,78; -2,09)	-4,16* (-5,50; -2,83)
24-Stunden-DBD in Woche 12³			
Ausgangswert (Mittelwert)	75,16	75,13	74,64
Änderung gegenüber dem Ausgangswert ⁵	0,32	-1,04	-1,40
Unterschied gegenüber Placebo ⁵ (95 %-KI)		-1,36** (-2,15; -0,56)	-1,72* (-2,51; -0,93)

^a Gesamtkollektiv

¹ LOCF, Werte nach Gabe einer zusätzlichen blutzuckersenkenden Bedarfstherapie zensiert

² Mittelwert adjustiert für HbA1c-Ausgangswert, eGFR-Ausgangswert, geographische Region und Anzahl antihypertensiver Arzneimittel

³ LOCF, Werte nach Gabe einer zusätzlichen blutzuckersenkenden Bedarfstherapie oder Änderung der antihypertensiven Bedarfstherapie zensiert

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

⁵ 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 vier placebokontrollierten Studien führte die Behandlung mit Empagliflozin 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.

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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 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.

Verteilung

Das apparente Verteilungsvolumen im *Steady State* betrug basierend auf einer populationspharmakokinetischen Auswertung 73,8 l. Nach oraler Gabe einer Lösung von [^{14}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. Die häufigsten Metaboliten waren drei Glucuronid-Konjugate (2-, 3- und 6-O-Glucuronid). Die systemische Exposition gegenüber jedem Metaboliten betrug weniger als 10 % der gesamten Substanzmenge. *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 [¹⁴C]-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 (eGFR < 30 bis < 90 ml/min/1,73 m²) 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 eGFR 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 % und 75 % und die C_{max} 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/m² um 5,82 %, 10,4 % bzw. 17,3 % niedriger als bei Patienten mit einem Körpermassenindex von 25 kg/m².

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/m² geschätzt um 13,5 % höher als bei nichtasiatischen Patienten mit einem BMI von 25 kg/m².

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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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 durch den Verlust von Glucose im Urin und Elektrolytstörungen. Dazu gehören vermindertes Körpergewicht und Körperfett, erhöhte Futteraufnahme, Diarrhö, Dehydrierung, 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 übersteigerter 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 zweijährigen 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, aber nicht 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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Hyprolose
Croscarmellose-Natrium
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

Tablettenüberzug

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Talkum
Macrogol (400)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (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/Aluminium-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.
Packungsgrößen mit 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 und 100 x 1 Filmtablette.

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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Jardiance 10 mg Filmtabletten

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

Jardiance 25 mg Filmtabletten

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. Mai 2014

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
D-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 Arzneimittel veröffentlichten 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

Jardiance 10 mg Filmtabletten
Empagliflozin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 10 mg Empagliflozin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose, siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7 x 1 Filmtablette
10 x 1 Filmtablette
14 x 1 Filmtablette
28 x 1 Filmtablette
30 x 1 Filmtablette
60 x 1 Filmtablette
70 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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Jardiance 10 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

Jardiance 10 mg Tabletten
Empagliflozin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Jardiance 25 mg Filmtabletten
Empagliflozin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 25 mg Empagliflozin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose, siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7 x 1 Filmtablette
10 x 1 Filmtablette
14 x 1 Filmtablette
28 x 1 Filmtablette
30 x 1 Filmtablette
60 x 1 Filmtablette
70 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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Jardiance 25 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

Jardiance 25 mg Tabletten
Empagliflozin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Jardiance 10 mg Filmtabletten Jardiance 25 mg Filmtabletten Empagliflozin

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

1. Was ist Jardiance und wofür wird es angewendet?

Jardiance enthält den Wirkstoff Empagliflozin, der in den Nieren ein Protein, den sogenannten Natrium-Glucose-Co-Transporter 2 (SGLT2), hemmt. SGLT2 verhindert, dass Glucose (Blutzucker) im Urin ausgeschieden wird, indem er Glucose in den Blutstrom aufnimmt, wenn das Blut in den Nieren gefiltert wird. Durch die Blockade dieses Proteins bewirkt das Arzneimittel, dass Glucose (Blutzucker), Natrium (Salz) und Wasser über den Urin ausgeschieden werden. Dadurch werden die Blutzuckerspiegel, die wegen Ihres Typ-2-Diabetes zu hoch sind, gesenkt.

- Jardiance wird zur Behandlung des Typ-2-Diabetes bei erwachsenen Patienten (ab 18 Jahren) angewendet, wenn dieser mit Diät und Bewegung nicht ausreichend eingestellt werden kann.
- Jardiance kann bei Patienten, die kein Metformin (ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel) nehmen können, auch ohne andere Arzneimittel angewendet werden.
- Jardiance 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.

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 Jardiance beachten?

Jardiance darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Empagliflozin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

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 Ihr Körper überhaupt kein Insulin bildet.
- wenn Sie Folgendes an sich wahrnehmen, wenden Sie sich umgehend an einen Arzt oder das nächstgelegene 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 schwerwiegende Nierenprobleme haben – in diesem Fall wird Ihr Arzt Ihnen möglicherweise ein anderes Arzneimittel verordnen.
- 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, sollten Sie nicht mit der Einnahme von Jardiance beginnen.
- wenn Sie Erbrechen, Durchfall oder Fieber haben oder wenn Sie nicht essen oder trinken können. Diese Zustände können einen Flüssigkeitsmangel im Körper (Dehydrierung) verursachen. In diesem Fall wird Ihr Arzt Sie möglicherweise auffordern, die Einnahme von Jardiance zu unterbrechen, bis Sie sich erholt haben, damit Sie nicht zu viel Körperflüssigkeit verlieren.
- 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 Jardiance zu unterbrechen, bis Sie sich erholt haben.

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, so lange Sie es einnehmen.

Kinder und Jugendliche

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

Einnahme von Jardiance zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt darüber informieren,

- wenn Sie ein Arzneimittel einnehmen, das zur Entwässerung des Körpers bestimmt ist (Diuretikum). In diesem Fall wird Ihr Arzt Sie möglicherweise auffordern, die Einnahme von Jardiance abubrechen. Mögliche Anzeichen für einen zu starken Flüssigkeitsverlust aus Ihrem Körper sind in Abschnitt 4., „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ aufgeführt.
- wenn Sie andere blutzuckersenkende Arzneimittel wie Insulin oder einen „Sulfonylharnstoff“ einnehmen. In diesem Fall wird Ihr Arzt die Dosis dieser anderen Arzneimittel möglicherweise reduzieren, um zu verhindern, dass Ihre Blutzuckerwerte zu niedrig werden (Unterzuckerung [Hypoglykämie]).

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. Sie dürfen Jardiance nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind. Es ist nicht bekannt, ob Jardiance eine schädigende Wirkung auf das ungeborene Kind hat. Sie dürfen Jardiance nicht einnehmen, wenn Sie stillen. Es ist nicht bekannt, ob Jardiance beim Menschen in die Muttermilch übergeht.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Falls Jardiance 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 Jardiance schwindlig fühlen, dürfen Sie kein Fahrzeug lenken oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

Jardiance enthält Lactose

Jardiance enthält Lactose (Milchzucker). Bitte nehmen Sie Jardiance daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. Wie ist Jardiance 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 Anfangsdosis von Jardiance beträgt einmal täglich 1 Tablette zu 10 mg. Ihr Arzt wird entscheiden, ob die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht wird.
- Wenn Sie eine Nierenerkrankung haben, wird Ihr Arzt Ihre Dosis möglicherweise auf 10 mg einmal täglich begrenzen.
- Ihr Arzt wird Ihnen die für Sie richtige Stärke verordnen. Ändern Sie Ihre Dosis nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt.

Einnahme dieses Arzneimittels

- Schlucken Sie die Tablette im Ganzen mit Wasser.
- Sie können die Tablette zu oder unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen.
- Sie können die Tablette zu jeder Tageszeit einnehmen. Versuchen Sie jedoch, die Tablette jeden Tag zur selben Uhrzeit einzunehmen. Dadurch fällt es Ihnen leichter, an die Einnahme zu denken.

Möglicherweise wird Ihnen Ihr Arzt Jardiance 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.

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 Jardiance einnehmen.

Wenn Sie eine größere Menge von Jardiance eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von Jardiance eingenommen haben, als Sie sollten, wenden Sie sich umgehend an einen Arzt oder suchen Sie ein Krankenhaus auf. Bringen Sie die Arzneimittelpackung mit.

Wenn Sie die Einnahme von Jardiance vergessen haben

Was zu tun ist, wenn Sie die Einnahme einer Tablette vergessen haben, hängt davon ab, wie lange es noch bis zu ihrer nächsten Dosis ist.

- Wenn es 12 Stunden oder mehr bis zu Ihrer nächsten Dosis sind, nehmen Sie Jardiance ein, sobald Sie sich daran erinnern. Nehmen Sie dann Ihre nächste Dosis zur üblichen Zeit ein.
- Wenn es jedoch weniger als 12 Stunden bis zu Ihrer nächsten Dosis sind, lassen Sie die vergessene Dosis aus. Nehmen Sie dann Ihre nächste Dosis zur üblichen Zeit ein.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Jardiance abbrechen

Brechen Sie die Einnahme von Jardiance nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt ab. Ihr Blutzuckerspiegel könnte ansteigen, wenn Sie Jardiance 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:

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

Die Anzeichen einer diabetischen Ketoazidose sind (siehe auch 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 Jardiance 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 Behandelten von 10 betreffen)

Wenn Sie Jardiance zusammen mit einem anderen Arzneimittel einnehmen, das die Blutzuckerwerte senken kann, wie z. B. ein Sulfonylharnstoff oder Insulin, ist das Risiko höher, 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 1 bis 10 Behandelte von 100 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 Jardiance wirkt bedingt sein. Sie können aber auch Anzeichen einer Harnwegsinfektion sein. Wenn Sie eine Zunahme solcher Symptome bemerken, sollten Sie Ihren Arzt informieren.

Flüssigkeitsmangel (Dehydratation), der gelegentlich beobachtet wird (kann 1 bis 10 Behandelte von 1.000 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 Jardiance:

Häufig

- Hefepilzinfektion im Genitalbereich (Soor)
- Ausscheidung einer größeren Harnmenge als gewöhnlich oder häufigeres Wasserlassen
- Juckreiz
- 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

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 [Anhang 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 Jardiance 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 die Verpackung beschädigt ist oder Zeichen von Fremdeinwirkung zeigt.

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 Jardiance enthält

- Der Wirkstoff ist: Empagliflozin.
 - Jede Tablette enthält 10 mg oder 25 mg Empagliflozin.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Tablettkern: Lactose-Monohydrat (siehe Ende von Abschnitt 2 unter „Jardiance enthält Lactose“), mikrokristalline Cellulose, Hypolose, Croscarmellose-Natrium, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat
 - Tablettenüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E171), Talkum, Macrogol (400), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

Wie Jardiance aussieht und Inhalt der Packung

Jardiance 10 mg Filmtabletten sind rund, hellgelb, bikonvex und haben abgeschrägte Kanten. Auf der einen Seite ist „S10“ und auf der anderen Seite das Boehringer Ingelheim Logo eingepreßt. Der Durchmesser der Tabletten beträgt 9,1 mm.

Jardiance 25 mg Filmtabletten sind oval, hellgelb und bikonvex. Auf der einen Seite ist „S25“ und auf der anderen Seite das Boehringer Ingelheim Logo eingepreßt. Die Tabletten sind 11,1 mm lang und 5,6 mm breit.

Jardiance Tabletten sind in perforierten PVC/Aluminium-Blisterverpackungen zur Abgabe von Einzeldosen erhältlich. Die Packungsgrößen sind 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 und 100 x 1 Filmtablette.

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

France

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

Portugal

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

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

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.