



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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten
Jede Tablette enthält 5 mg Empagliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid.

Synjardy 5 mg/1.000 mg Filmtabletten
Jede Tablette enthält 5 mg Empagliflozin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid.

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten
Gelblich-weiße, ovale, bikonvexe Filmtabletten, in die auf der einen Seite „S5“ und das Boehringer Ingelheim Logo und auf der anderen Seite „850“ eingepreßt ist (Länge der Tabletten: 19,2 mm, Breite der Tabletten: 9,4 mm).

Synjardy 5 mg/1.000 mg Filmtabletten
Bräunlich-gelbe, ovale, bikonvexe Filmtabletten, in die auf der einen Seite „S5“ und das Boehringer Ingelheim Logo und auf der anderen Seite „1000“ eingepreßt ist (Länge der Tabletten: 21,1 mm, Breite der Tabletten: 9,7 mm).

Synjardy 12,5 mg/850 mg Filmtabletten
Blassrosa, ovale, bikonvexe Filmtabletten, in die auf der einen Seite „S12“ und das Boehringer Ingelheim Logo und auf der anderen Seite „850“ eingepreßt ist (Länge der Tabletten: 19,2 mm, Breite der Tabletten: 9,4 mm).

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten
Dunkelbraun-violette, ovale, bikonvexe Filmtabletten, in die auf der einen Seite „S12“ und das Boehringer Ingelheim Logo und auf der anderen Seite „1000“ eingepreßt ist (Länge der Tabletten: 21,1 mm, Breite der Tabletten: 9,7 mm).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Synjardy ist bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt

- bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind.
- bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1 für zurzeit vorliegenden Daten zu verschiedenen Kombinationen).
- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Patienten, die mit Metformin als Monotherapie oder in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind

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

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

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

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

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

Besondere Patientengruppen Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen. Dieses Arzneimittel darf bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Leberfunktionsstörung

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

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Diabetische Ketoazidose, diabetisches Präkoma.
- Niereninsuffizienz oder Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min).
- Akute Erkrankungen mit einer möglichen Veränderung der Nierenfunktion, wie Dehydratation, schwere Infektion, Schock.
- Erkrankungen, die eine Gewebhypoxie verursachen können (insbesondere akute Erkrankungen oder die Verschlechterung chronischer Erkrankungen), wie dekompensierte Herzinsuffizienz, respiratori-

sche Insuffizienz frischer Myokardinfarkt, Schock.

- Leberfunktionsstörung, akute Alkoholvergiftung, Alkoholismus (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

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

Diabetische Ketoazidose

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

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

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

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

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

Zu den Patienten, für die ein erhöhtes Risiko einer DKA bestehen könnte, gehören Patienten mit einer geringen Funktionsreserve der Beta-Zellen (z.B. Patienten mit Typ-2-Diabetes und niedrigem C-Peptid oder latenter 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.

Laktatazidose

Laktatazidose ist eine sehr seltene, aber schwerwiegende metabolische Komplikation (hohe Mortalitätsrate, falls nicht sofort eine Behandlung erfolgt), die als Folge einer Kumulation von Metformin auftreten kann. Berichtete Fälle von Laktatazidose bei Patienten unter Metformin traten vorwiegend bei Patienten mit Diabetes und Niereninsuffizienz oder akuter Verschlechterung der Nierenfunktion auf. Daher ist in Situationen, die zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen können, besondere Vorsicht geboten, z.B. bei Dehydratation (schwerer Diarrhö oder Erbrechen) oder wenn eine antihypertensive oder eine diuretische Therapie eingeleitet wird oder eine Behandlung mit einem nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimittel (NSAR) begonnen wird. In den aufgeführten akuten Situationen sollte Metformin vorübergehend abgesetzt werden.

Um eine Laktatazidose zu vermeiden, sollten weitere damit assoziierte Risikofaktoren beachtet werden, wie z.B. schlecht eingestellter Diabetes, Ketose, langes Fasten, übermäßiger Alkoholkonsum, Leberfunktionsstörung und alle mit Hypoxie assoziierten Erkrankungen (wie dekompensierte Herzinsuffizienz, akuter Myokardinfarkt) (siehe Abschnitt 4.3).

Das Risiko einer Laktatazidose muss beim Auftreten unspezifischer Symptome wie Muskelkrämpfen, Verdauungsstörungen wie beispielsweise Abdominalschmerzen sowie schwerer Asthenie in Betracht gezogen werden. Die Patienten sollten aufgefordert werden, diese Anzeichen bei Auftreten sofort ihrem Arzt mitzuteilen, vor allem, wenn sie Synjardy bisher gut vertrugen hatten. Synjardy ist zumindest vorübergehend abzusetzen, bis die Situation abgeklärt ist. Die erneute Behandlung mit Synjardy sollte dann auf individueller Basis unter Berücksichtigung des Nutzen-/Risikoverhältnisses sowie der Nierenfunktion diskutiert werden.

Diagnose

Eine Laktatazidose ist gekennzeichnet durch azidotische Dyspnoe, Abdominalschmerzen und Hypothermie, gefolgt von Koma. Diagnostische Laborwerte sind ein verringerter pH-Wert des Blutes, Laktatplasmaspiegel über 5 mmol/l sowie eine Erhöhung der Anionenlücke und des Laktat/Pyruvat-Quotienten. Bei Vorliegen einer Laktatazidose muss der Patient umgehend in ein Krankenhaus eingewiesen werden (siehe Abschnitt 4.9).

Ärzte sollten die Patienten auf das Risiko und die Symptome einer Laktatazidose hinweisen.

Nierenfunktionsstörung

Aufgrund des Wirkmechanismus führt eine verminderte Nierenfunktion zu einer verringerten Wirksamkeit von Empagliflozin. Metformin wird über die Nieren ausgeschieden. Deshalb sollte der Serum-Kreatinin-Spiegel vor Beginn der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen bestimmt werden:

- mindestens einmal jährlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion;
- mindestens zwei- bis viermal jährlich bei Patienten mit einem Serum-Kreatinin-Spiegel an der oberen Grenze des Normwerts und bei älteren Personen.

Ältere Patienten haben häufig eine asymptomatische verminderte Nierenfunktion. In Situationen, die zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen können, ist besondere Vorsicht geboten, z.B. bei Dehydratation oder wenn eine antihypertensive oder diuretische Therapie eingeleitet wird oder eine Behandlung mit einem nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimittel (NSAR) begonnen wird.

In diesen Fällen wird auch empfohlen, die Nierenfunktion vor Einleitung einer Behandlung mit Synjardy zu kontrollieren.

Herzfunktion

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

Leberschädigung

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

Anwendung iodhaltiger Kontrastmittel

Die intravaskuläre Anwendung iodhaltiger Kontrastmittel bei Röntgenuntersuchungen kann zu Niereninsuffizienz führen. Dies kann eine Metformin-Akkumulation zur Folge haben und das Risiko einer Laktatazidose erhöhen. Deshalb muss die Behandlung mit diesem Arzneimittel im Vorfeld oder zum Zeitpunkt der Untersuchung unterbrochen werden und darf frühestens 48 Stunden danach und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich nicht weiter verschlechtert hat (siehe Abschnitt 4.5).

Chirurgische Eingriffe

Da dieses Arzneimittel Metformin enthält, muss die Behandlung 48 Stunden vor einer geplanten Operation mit Allgemein-, Spinal- oder Epiduralanästhesie unterbrochen werden. Die Therapie sollte im Allgemeinen nicht früher als 48 Stunden nach der Operation sowie nur nach einer erneuten Untersuchung der Nierenfunktion mit normalem Befund wieder aufgenommen werden.

Risiko für einen Volumenmangel

Aufgrund des Wirkmechanismus von SGLT2-Inhibitoren kann die osmotische Diurese,



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

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

Harnwegsinfektionen

Die Gesamthäufigkeit von Harnwegsinfektionen, die als unerwünschte Ereignisse gemeldet wurden, war bei den mit Empagliflozin 10 mg und Metformin als Hintergrundtherapie höher im Vergleich zu Patienten, die mit Placebo oder mit Empagliflozin 25 mg und Metformin als Hintergrundtherapie behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Komplizierte Harnwegsinfektionen (z.B. Pyelonephritis oder Urosepsis) traten bei mit Empagliflozin bzw. Placebo behandelten Patienten mit vergleichbarer Häufigkeit auf. Jedoch sollte bei Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen eine Unterbrechung der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

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. Die therapeutischen Erfahrungen bei Patienten, die 85 Jahre oder älter sind, sind begrenzt. Der Beginn einer Therapie wird bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Herzinsuffizienz

Die Erfahrungen bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz der Schweregrade I-II nach der New York Heart Association (NYHA) sind begrenzt; bei den NYHA-Schweregraden III-IV liegen keine Erfahrungen mit Empagliflozin aus klinischen Studien vor.

Auswertungen von Urin-Laboruntersuchungen

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung mehrfacher Dosen von Empagliflozin und Metformin führte bei gesunden Probanden nicht zu

relevanten Veränderungen der Pharmakokinetik von Empagliflozin oder Metformin.

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

Empagliflozin

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Diuretika

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

Insulin und Insulin-Sekretagoga

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

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Empagliflozin

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

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

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

Eine Wechselwirkungsstudie mit Gemfibrozil, einem *in-vitro*-Inhibitor von OAT3- und OATP1B1/1B3-Transportern, zeigte, dass sich die C_{max} von Empagliflozin nach gleichzeitiger Anwendung um 15 % und die AUC um 59 % erhöhte. Diese Veränderungen wurden als klinisch nicht relevant eingestuft.

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

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

Bei gesunden Probanden durchgeführte 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.

Metformin

Nicht empfohlene Kombinationen

Aufgrund des Wirkstoffs Metformin besteht ein erhöhtes Risiko einer Laktatazidose bei akuter Alkoholvergiftung (insbesondere in Zusammenhang mit Fasten, Mangelernährung oder Leberfunktionsstörung [siehe Abschnitt 4.4]). Alkoholkonsum und alkoholhaltige Arzneimittel sollten vermieden werden.

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

Die intravaskuläre Anwendung iodhaltiger Kontrastmittel bei Röntgenuntersuchungen kann zu Niereninsuffizienz führen, mit der

Folge einer Metformin-Kumulation und des Risikos einer Laktatazidose. Deshalb muss die Behandlung mit diesem Arzneimittel im Vorfeld oder zum Zeitpunkt der Untersuchung unterbrochen werden und darf frühestens 48 Stunden danach und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich nicht weiter verschlechtert hat (siehe Abschnitt 4.4).

Kombinationen, bei deren Anwendung Vorsicht geboten ist

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

Insulin und Insulin-Sekretagoga

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

Metformin geht in die Muttermilch über. Es wurden keine Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder von behandelten Müttern nachgewiesen. Es liegen keine Daten

beim Menschen vor, ob Empagliflozin in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden Daten vom Tier zeigten, dass Empagliflozin und Metformin in die Milch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Dieses Arzneimittel soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In den klinischen Studien zur Beurteilung der Sicherheit von Empagliflozin als *Add-on*-Therapie zu Metformin wurden insgesamt 7.052 Patienten mit Typ-2-Diabetes behandelt, von denen 4.740 Patienten Empagliflozin als *Add-on*-Therapie zu Metformin erhielten.

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Siehe Tabelle 1 auf Seite 5

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypoglykämie

Die Häufigkeit einer Hypoglykämie war abhängig von der Hintergrundtherapie in den betreffenden Studien.

Hypoglykämie insgesamt

Die Häufigkeit von Patienten mit hypoglykämischen Ereignissen war bei Empagliflozin und Placebo als *Add-on*-Therapie zu Metformin ähnlich. Die Häufigkeit war höher bei Gabe von Empagliflozin als *Add-on*-Therapie zu Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Empagliflozin 10 mg: 16,1 %, Empagliflozin 25 mg: 11,5 % und Placebo: 8,4 %) oder als *Add-on*-Therapie zu Insulin und Metformin (Empagliflozin 10 mg: 31,3 %, Empagliflozin 25 mg: 36,2 % und Placebo: 34,7 %).

Schwere Hypoglykämie

(behandlungsbedürftige Hypoglykämie)

Die Häufigkeit der Patienten mit schweren hypoglykämischen Ereignissen war gering (< 1 %) und bei Empagliflozin und Placebo als *Add-on*-Therapie zu Metformin ähnlich. Schwere hypoglykämische Ereignisse traten bei 0,5 %, 0 % und 0,5 % der Patienten auf, die mit Empagliflozin 10 mg, Empagliflozin 25 mg bzw. Placebo als *Add-on*-Therapie zu Metformin und Insulin behandelt wurden. Bei der Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff hatte kein Patient ein schweres hypoglykämisches Ereignis.

Harnwegsinfektionen

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

Vaginale Candidiasis, Vulvovaginitis, Balanitis und andere genitale Infektionen

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



Tabelle 1: In placebokontrollierten Studien berichtete Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Vaginale Candidiasis, Vulvovaginitis, Balanitis und andere genitale Infektionen ^{1,2} , Harnwegsinfektionen ^{1,2}			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie (bei Anwendung zusammen mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin) ¹			Diabetische Ketoazidose ^{a,b}	Laktatazidose ³ , Vitamin-B12-Mangel ^{3,4}
Erkrankungen des Nervensystems		Geschmacksstörung ³			
Gefäßerkrankungen			Volumenmangel ^{1,2}		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gastrointestinale Symptome ^{3,5}				
Leber- und Gallenerkrankungen					Auffällige Leberfunktionstests ³ , Hepatitis ³
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus (generalisiert)			Erythem ³ , Urtikaria ³
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Verstärkte Harnausscheidung ^{1,2}	Dysurie ²		

¹ Siehe nachfolgende Unterabschnitte für weitere Informationen

² Unter Empagliflozin-Monotherapie festgestellte Nebenwirkungen

³ Unter Metformin-Monotherapie festgestellte Nebenwirkungen

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

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

^a abgeleitet von Daten nach Markteinführung

^b siehe Abschnitt 4.4

Verstärkte Harnausscheidung

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

Volumenmangel

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

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-Ver-

hältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Empagliflozin

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

Metformin

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

Behandlung

Bei einer Überdosierung sollte eine auf den klinischen Zustand des Patienten abge-

stimmte Behandlung eingeleitet werden. Die wirksamste Methode zur Entfernung von Laktat und Metformin ist die Hämodialyse. Ob Empagliflozin durch Hämodialyse entfernt werden kann, wurde nicht untersucht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Empagliflozin

Empagliflozin ist ein reversibler, hochpotenter (IC₅₀ von 1,3 nmol/l) und selektiver kompetitiver Inhibitor von SGLT2. Empagliflozin inhibiert nicht andere Glucosetransporter, die für den Glucosetransport in periphere Gewebe von Bedeutung sind, und ist für SGLT2 5.000-mal selektiver als für SGLT1, den maßgeblichen Transporter für die Glucoseresorption im Darm. SGLT2 wird in der Niere stark exprimiert, während die Expression in anderen Geweben fehlt oder sehr gering ist. Er ist der maßgebliche Transporter, der für die Rückresorption von Glucose aus dem glomerulären Filtrat zurück in den Blutkreislauf verantwortlich ist. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und Hyperglyk-

ämie 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 glucurischen 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.

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

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 Körperfett und einer Reduktion des Körpergewichts einhergeht. Die mit Empagliflozin beobachtete Glucosurie ist mit einer leichten Diurese verbunden, die zu einer anhaltenden und mäßigen Blutdrucksenkung beitragen könnte.

Metformin

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

Die Wirkung von Metformin beruht vermutlich auf 3 Mechanismen:

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

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

Beim Menschen besitzt Metformin unabhängig von seiner Wirkung auf den Blutzuckerspiegel eine positive Wirkung auf den Fettstoffwechsel. Dies wurde in therapeutischen Dosen in kontrollierten, mittelfris-

tigen oder Langzeitstudien nachgewiesen: Metformin führt zu einer Senkung des Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin- und Triglyceridspiegels.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Insgesamt 4.704 Patienten mit Typ-2-Diabetes wurden für mindestens 24 Wochen in 7 doppelblinden, placebo- oder aktiv kontrollierten klinischen Studien behandelt, von denen 1.109 Patienten Empagliflozin 10 mg und 1.863 Empagliflozin 25 mg als *Add-on*-Therapie zu Metformin erhielten. Von diesen erhielten insgesamt 530 Patienten Empagliflozin als *Add-on*-Therapie zu Metformin plus Insulin, von denen 266 Patienten mit Empagliflozin 10 mg und 264 mit Empagliflozin 25 mg behandelt wurden.

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

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

Empagliflozin führte als *Add-on*-Therapie zu Metformin, zu Metformin und einem Sulfonylharnstoff oder zu Pioglitazon und Metformin im Vergleich zu Placebo zu einer statistisch signifikanten ($p < 0,0001$) Abnahme des HbA1c und des Körpergewichts (Tabelle 2). 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.

Siehe Tabelle 2

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

In einer Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin 25 mg versus Glimepirid (bis zu 4 mg pro Tag) bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin allein führte die tägliche Einnahme von Empagliflozin im Vergleich zu Glimepirid zu einer stärkeren Abnahme des HbA1c (Tabelle 3) und zu einer klinisch relevanten Abnahme der NPG. Im Vergleich zu Glimepirid führte die einmal tägliche Einnahme von Empagliflozin zu einer statistisch signifikanten Reduktion von Körpergewicht, systolischem und diastolischem Blutdruck. Zudem war der Anteil von Patienten mit hypoglykämischen

Tabelle 2: Wirksamkeitsergebnisse der placebokontrollierten Studien über 24 Wochen

Add-on-Therapie zu Metformin^a			
	Placebo	Empagliflozin	
		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)

Fortsetzung Tabelle 2 auf Seite 7



Fortsetzung Tabelle 2

Add-on-Therapie zu Metformin und einem Sulfonylharnstoff ^a			
	Placebo	Empagliflozin	
		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)^{2,3}			
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 ^b			
	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	124	125	127
HbA1c (%)			
Ausgangswert (Mittelwert)	8,15	8,07	8,10
Änderung gegenüber dem Ausgangswert ¹	-0,11	-0,55	-0,70
Unterschied gegenüber Placebo ¹ (97,5 %-KI)		-0,45* (-0,69; -0,21)	-0,60* (-0,83; -0,36)
N	118	116	123
Patienten (%) mit HbA1c-Ausgangswert \geq 7 %, die einen HbA1c-Wert < 7 % erreichten²			
	8,5	22,4	28,5
N	124	125	127
Körpergewicht (kg)			
Ausgangswert (Mittelwert)	79,45	79,44	80,98
Änderung gegenüber dem Ausgangswert ¹	0,40	-1,74	-1,59
Unterschied gegenüber Placebo ¹ (97,5 %-KI)		-2,14* (-2,93; -1,35)	-2,00* (-2,78; -1,21)
N	124	125	127
SBD (mmHg)^{2,3}			
Ausgangswert (Mittelwert)	125,5	126,3	126,3
Änderung gegenüber dem Ausgangswert ¹	0,8	-3,5	-3,3
Unterschied gegenüber Placebo ¹ (95 %-KI)		-4,2** (-6,94; -1,53)	-4,1** (-6,76; -1,37)

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

^b Subgruppenanalyse von Patienten unter zusätzlicher Hintergrundtherapie mit Metformin (Gesamtkollektiv, LOCF)

¹ für Ausgangswert adjustierter Mittelwert

² im Rahmen des sequenziellen konfirmatorischen Testverfahrens nicht für statistische Signifikanz evaluiert

³ LOCF, Werte nach antihypertensiver Bedarfsmedikation zensiert

* p-Wert < 0,0001

** p-Wert < 0,01

Ereignissen statistisch signifikant niedriger als mit Glimepirid (2,5 % für Empagliflozin, 24,2 % für Glimepirid, $p < 0,0001$).

Siehe Tabelle 3 auf Seite 8

Add-on-Therapie zu Insulin

Empagliflozin als Add-on-Therapie zu mehrfachen täglichen Insulininjektionen

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

Bis zur Woche 18 führte Empagliflozin im Vergleich zu Placebo zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des HbA1c (Tabelle 4).

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

Siehe Tabelle 4 auf Seite 9

Empagliflozin als Add-on-Therapie zu Basalinsulin

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

Bis zur Woche 18 führte Empagliflozin zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des HbA1c. Im Vergleich zu Placebo erreichte ein größerer Teil der mit Empagliflozin behandelten Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert von $\geq 7,0$ % einen HbA1c-Zielwert von < 7 % (Tabelle 5).

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

Siehe Tabelle 5 auf Seite 10

Empagliflozin und Linagliptin als Add-on-Therapie zu Metformin

In einer Doppelblindstudie mit Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle führte die 24-wöchige Behandlung mit beiden Dosen von Empagliflozin plus Linagliptin als Add-on-Therapie zu Metformin zu einer statistisch signifikanten (p < 0,0001) Abnahme des HbA1c (Änderung gegenüber dem Ausgangswert von -1,08 % für Empagliflozin 10 mg plus Linagliptin 5 mg, -1,19 % für Empagliflozin 25 mg plus Linagliptin 5 mg, -0,70 % für Linagliptin 5 mg). Im Vergleich zu Linagliptin 5 mg führten beide Dosen von Empagliflozin plus Linagliptin 5 mg zu einer statistisch signifikanten Abnahme von NPG und Blutdruck. Unter beiden Dosen

Tabelle 3: 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)³		
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 im Rahmen des sequenziellen konfirmatorischen Testverfahrens nicht für statistische Signifikanz evaluiert

³ LOCF, Werte nach antihypertensiver Bedarfsmedikation zensiert

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

** p-Wert < 0,0001

kam es zu einer ähnlichen, statistisch signifikanten Abnahme des Körpergewichts, ausgedrückt in kg und prozentualer Veränderung. Im Vergleich zu Linagliptin 5 mg erreichte ein größerer Teil der Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert von ≥ 7,0 %, die mit Empagliflozin plus Linagliptin behandelt wurden, einen HbA1c-Zielwert von < 7 %. Klinisch bedeutsame Abnahmen des HbA1c blieben 52 Wochen lang bestehen.

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

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

Kardiovaskuläre Sicherheit

In einer prospektiven präspezifizierten Meta-Analyse von unabhängig beurteilten kardiovaskulären Ereignissen aus 12 klinischen Phase-II- und Phase-III-Studien, an denen 10.036 Patienten mit Typ-2-Diabetes teilnahmen, erhöhte Empagliflozin das kardiovaskuläre Risiko nicht.

Postprandialer 2-Stunden-Glucosewert

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

Patienten mit HbA1c-Ausgangswert ≥ 9 %

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

Körpergewicht

In einer präspezifizierten gepoolten Analyse von 4 placebokontrollierten Studien führte

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

Blutdruck

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin wurde in einer 12-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Studie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und Bluthochdruck untersucht, die mit verschiedenen Antidiabetika und bis zu 2 Antihypertensiva behandelt wurden. Die Behandlung mit Empagliflozin einmal täglich führte zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des HbA1c und des mit einem 24-Stunden-Monitoring gemessenen mittleren systolischen und diastolischen Blutdrucks (Tabelle 6). Die Behandlung mit Empagliflozin senkte den SBD und DBD im Sitzen.

Siehe Tabelle 6 auf Seite 10

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

Metformin

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

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



Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse einer placebokontrollierten Studie mit Empagliflozin als Add-on-Therapie zu täglichen multiplen Insulin-Dosen mit begleitender Metformin-Therapie nach 18 und 52 Wochen

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

^a Subgruppenanalyse von Patienten unter zusätzlicher Hintergrundtherapie mit Metformin (Gesamtkollektiv, LOCF)

^b Subgruppenanalyse von Patienten unter zusätzlicher Hintergrundtherapie mit Metformin (PPS-Completer, LOCF)

¹ für Ausgangswert adjustierter Mittelwert

² im Rahmen des sequenziellen konfirmatorischen Testverfahrens nicht für statistische Signifikanz evaluiert

³ 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 $\leq 0,0005$

** p-Wert $< 0,005$

- eine signifikante Senkung des absoluten Risikos eines Myokardinfarkts: Metformin 11 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, Diät allein 18 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ($p = 0,01$).

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Synjardy

Die Ergebnisse von Bioäquivalenzstudien mit gesunden Probanden haben gezeigt, dass

Synjardy (Empagliflozin/Metforminhydrochlorid) 5 mg/850 mg, 5 mg/1.000 mg, 12,5 mg/850 mg und 12,5 mg/1.000 mg Kombinationstabletten mit der gleichzeitigen Anwendung entsprechender Dosen von Empagliflozin und Metformin als Einzeltabletten bioäquivalent sind.

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

empfohlen wird, wird auch für Synjardy die Einnahme zu den Mahlzeiten vorgeschlagen.

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

Empagliflozin

Resorption

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

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

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

Verteilung

Das apparente Verteilungsvolumen im Steady State betrug basierend auf einer populationspharmakokinetischen Auswertung 73,8 l. Nach oraler Gabe einer Lösung von [^{14}C]-Empagliflozin an gesunde Probanden betrug die Verteilung in Erythro-

Tabelle 5: Wirksamkeitsergebnisse einer placebokontrollierten Studie mit Empagliflozin als Add-on-Therapie zu Basalinsulin mit Metformin nach 18 und 78 Wochen^a

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

^a Subgruppenanalyse des Gesamtkollektivs für Patienten unter zusätzlicher Hintergrundtherapie mit Metformin - 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

Tabelle 6: Wirksamkeitsergebnisse einer placebokontrollierten Studie mit Empagliflozin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und unkontrolliertem Blutdruck^a nach 12 Wochen

	Placebo	Empagliflozin	
		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 ¹ (95 %-KI) ²		-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

zyten ca. 37 % und die Plasmaproteinbindung 86 %.

Biotransformation

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

Elimination

Die apparente terminale Eliminationshalbwertszeit von Empagliflozin betrug basierend auf einer populationspharmakokinetischen Auswertung 12,4 Stunden und die apparente Clearance nach oraler Gabe 10,6 l/Stunde. Die interindividuelle und residuale Variabilität der Clearance von Empagliflozin nach oraler Gabe betrug 39,1 % bzw. 35,8 %. Bei einmal täglicher Einnahme wurden die *Steady-State*-Plasmakonzentrationen von Empagliflozin mit der fünften Dosis erreicht. Entsprechend der Halbwertszeit wurde im *Steady State* im Hinblick auf die Plasma-AUC eine Akkumulation von bis zu 22 % beobachtet. Nach oraler Gabe von [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 (Kreatinin-Clearance < 30 bis < 90 ml/min) und bei Patienten mit Niereninsuffizienz/terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) war die AUC von Empagliflozin im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion um etwa 18 %, 20 %, 66 % bzw. 48 % erhöht. Die Spitzenplasmakonzentrationen von Empagliflozin waren bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung und bei Patienten mit Niereninsuffizienz/ESRD ähnlich wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei Patienten mit leichter oder schwerer Nierenfunktionsstörung waren die Spitzenplasmakonzentrationen von Empagliflozin um rund 20 % höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die populationspharmakokinetische Auswertung zeigte, dass sich die apparente Clearance von Empagliflozin nach oraler Gabe bei einer Abnahme der Kreatinin-Clearance verringerte, was zu einer Zunahme der Exposition gegenüber dem Wirkstoff führte.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mittelgradiger und schwerer Leberfunktionsstörung nach der Child-Pugh-Klassifikation nahm die AUC von Empagliflozin im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion um ca. 23 %, 47 % bzw. 75 % und die C_{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.

Metformin

Resorption

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

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

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung ist vernachlässigbar. Metformin geht in die Erythrozyten über. Die Spitzenkonzentration im Blut ist geringer als im Plasma und stellt sich ungefähr zur selben Zeit ein. Die Erythrozyten stellen wahrscheinlich ein sekundäres Ver-

teilungskompartment dar. Das mittlere Verteilungsvolumen (Vd) lag zwischen 63 und 276 l.

Biotransformation

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

Elimination

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

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

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Empagliflozin und Metformin

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

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

Empagliflozin

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

In Langzeitstudien zur Toxizität bei Nagern und Hunden wurden bei Expositionen, die bei oder über dem 10-fachen der klinischen Dosis von Empagliflozin lagen, Anzeichen einer Toxizität beobachtet. Die meisten toxischen Wirkungen standen in Einklang mit der Sekundärpharmakologie im Zusammenhang mit dem Verlust von Glucose im Urin und Elektrolytstörungen. Dazu gehören vermindertes Körpergewicht und Körperfett, erhöhte Futteraufnahme, Diarrhö, Dehydratation, verringerte Serumglucosewerte und Anstieg anderer Serumparameter, die Ausdruck eines gesteigerten Proteinmetabolismus und einer gesteigerten Gluconeogenese sind, Veränderungen der Harnausscheidung wie Polyurie und Glucosurie sowie mikroskopische Veränderungen einschließlich Mineralisierung in der Niere und in einigen Weichteil- und vaskulären Geweben. Bei einigen Spezies wurden mikroskopisch nachweisbare Auswirkungen 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 2-jährigen Studie zum kanzerogenen Potenzial kam es bei weiblichen Ratten mit Empagliflozin nicht zu einer Erhöhung der Tumorzinzidenz, und zwar bis zur höchsten Dosis von 700 mg/kg/Tag, die dem ca. 72-fachen der maximalen klinischen Exposition gegenüber Empagliflozin, gemessen an der AUC, entspricht. Bei männlichen Ratten wurden bei der höchsten Dosis, nicht jedoch bei einer Dosis von 300 mg/kg/Tag, die dem ca. 26-fachen der maximalen klinischen Exposition gegenüber Empagliflozin entspricht, behandlungsbedingte benigne proliferative Gefäßläsionen (Hämangiome) der mesenterialen Lymphknoten beobachtet. Bei Ratten wurden bei einer Dosis von 300 mg/kg/Tag und darüber, nicht jedoch bei einer Dosis von 100 mg/kg/Tag, die dem ca. 18-fachen der maximalen klinischen Exposition gegenüber Empagliflozin entspricht, Tumoren der interstitiellen Zellen in den Hoden mit einer höheren Inzidenz beobachtet. Beide Tumoren sind bei Ratten häufig und für den Menschen wahrscheinlich nicht relevant.

Bei weiblichen Mäusen kam es mit Empagliflozin bei Dosen von bis zu 1.000 mg/kg/Tag, die dem ca. 62-fachen der maximalen klinischen Exposition gegenüber Empagliflozin entsprechen, nicht zu einer Erhöhung der Tumorzinzidenz. Bei männlichen Mäusen induzierte Empagliflozin Nierentumoren bei einer Dosis von 1.000 mg/kg/Tag, nicht jedoch bei einer Dosis von 300 mg/kg/Tag, die dem ca. 11-fachen der maximalen klinischen Exposition gegenüber Empagliflozin entsprechen.

flozin entspricht. Der diesen Tumoren zugrundeliegende Wirkmechanismus hängt mit der natürlichen Prädisposition der männlichen Maus für Nierenerkrankungen und mit einem Stoffwechselweg zusammen, der nicht auf den Menschen übertragbar ist. Die Nierentumoren bei der männlichen Maus werden für den Menschen als nicht relevant angesehen.

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

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

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

Metformin

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten und Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten
Tablettenkern
 Maisstärke
 Copovidon (K-Wert nominal 28)
 Hochdisperses Siliciumdioxid
 Magnesiumstearat

Tablettenüberzug

Hypromellose
 Macrogol 400
 Titandioxid (E171)
 Talkum
 Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172)

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

Tablettenkern

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

Tablettenüberzug

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Perforierte PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Packungsgrößen mit 10 × 1, 14 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 90 × 1 und 100 × 1 Filmtablette sowie Bündelpackungen mit 120 (2 Packungen zu 60 × 1), 180 (2 Packungen zu 90 × 1) und 200 (2 Packungen zu 100 × 1) Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Synjardy® 5 mg/850 mg Filmtabletten
 EU/1/15/1003/001
 EU/1/15/1003/002
 EU/1/15/1003/003
 EU/1/15/1003/004
 EU/1/15/1003/005
 EU/1/15/1003/037
 EU/1/15/1003/006
 EU/1/15/1003/007
 EU/1/15/1003/008
 EU/1/15/1003/009

Synjardy® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten

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

Synjardy® 12,5 mg/850 mg Filmtabletten

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

Synjardy® 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 27. Mai 2015

10. STAND DER INFORMATION

April 2016

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

Kontaktadresse in Deutschland:

Boehringer Ingelheim
 Pharma GmbH & Co. KG
 Binger Straße 173
 55216 Ingelheim am Rhein
 Telefon: 0800 77-90900

oder

Lilly Deutschland GmbH
 Werner-Reimers-Straße 2–4
 61352 Bad Homburg
 Telefon: 06172 273-2222

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt