



▼ 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

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 10 mg Empagliflozin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

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

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Jardiance ist bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt als:

#### Monotherapie

Wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.

#### Add-on-Kombinationstherapie

In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für zurzeit vorliegende Daten zu verschiedenen Kombinationen).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

#### Monotherapie und Add-on-Kombinationstherapie

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg Empagliflozin einmal täglich für die Monotherapie und Add-on-Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin. Bei Patienten, die Empagliflozin 10 mg einmal täglich vertragen, eine eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 nied-

rigere 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

##### Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Aufgrund des Wirkmechanismus ist die Wirksamkeit von Empagliflozin von der Nierenfunktion abhängig. Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit einer eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder einer CrCl  $\geq 60$  ml/min nicht erforderlich.

Bei Patienten mit einer eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup> 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).

##### Patienten mit 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 Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Allgemein

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

#### Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup> 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 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.

#### 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).

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).

#### Anwendung bei Patienten mit 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 Er-



krankung, mit Antihypertensiva behandelte Patienten und Hypotonie in der Vorge-schichte 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

Die Gesamthäufigkeit von Harnwegsinfektionen, die als unerwünschte Ereignisse gemeldet wurden, war 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 (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 mit Empagliflozin in Erwägung gezogen werden.

#### 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 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.

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.

### 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 Frühschwangerschaft vermieden werden. Die Anwendung von Jardiance im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon wird nicht empfohlen.

#### 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 13.076 Patienten mit Typ-2-Diabetes eingeschlossen. 2.856 Patienten erhielten Empagliflozin 10 mg und 3.738 Patienten Empagliflozin 25 mg über mindestens 24 Wochen und 601 bzw. 881 Patienten über mindestens 76 Wochen, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff, Pioglitazon, DPP-4-Inhibitoren oder Insulin.

In fünf placebokontrollierten Studien mit einer Dauer von 18 bis 24 Wochen waren 2.971 Patienten eingeschlossen, von denen 995 mit Placebo und 1.976 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 Zusammenfassung 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).

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### Hypoglykämie

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

#### Leichte Hypoglykämie

Die Häufigkeit von Patienten mit leichter Hypoglykämie war mit Empagliflozin als Monotherapie, Add-on-Therapie zu Metformin und Add-on-Therapie zu Pioglitazon mit oder ohne Metformin ähnlich wie mit Placebo. 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 %) sowie bei einer Add-on-Therapie zu Insulin mit oder ohne Metformin und mit oder ohne Sulfonylharnstoff (Empagliflozin 10 mg: 19,5 %, Empagliflozin 25 mg: 27,1 %, Placebo: 20,6 % in den ersten 18 Behandlungswochen, wenn die Insulindosis nicht angepasst werden konnte; Empagliflozin 10 mg: 36,1 %, Empagliflozin 25 mg: 34,8 %, Placebo 35,3 % über die 78-wöchige Studiendauer).

Tabelle 1: In placebokontrollierten Studien berichtete Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>		Vaginale Moniliasis, Vulvovaginitis, Balanitis und andere genitale Infektion <sup>a</sup> Harnwegsinfektion <sup>a</sup>	
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Hypoglykämie (bei Anwendung zusammen mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin) <sup>a</sup>		
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>		Pruritus (generalisiert)	
<i>Gefäßerkrankungen</i>			Volumenmangel <sup>a</sup>
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>		Verstärkte Harnausscheidung <sup>a</sup>	Dysurie

<sup>a</sup> siehe nachfolgende Unterabschnitte für weitere Informationen

### **Schwere Hypoglykämie (behandlungsbedürftige Hypoglykämie)**

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 oder Add-on-Therapie zu Pioglitazon mit oder ohne Metformin angewendet wurde. Die Häufigkeit war höher bei einer Add-on-Therapie zu Insulin 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).

### **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: 4,1 %, Empagliflozin 25 mg: 3,7 %) als mit Placebo (0,9 %). 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: 3,4 %, Empagliflozin 25 mg: 3,2 %) als mit Placebo (1,0 %). 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 (7,6 %), während sie bei mit Em-

pagliflozin 10 mg behandelten Patienten höher war (9,3 %). 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: 0,5 %, Empagliflozin 25 mg: 0,3 %) 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 (4,4 %) behandelt wurden, häufiger auf als mit Placebo (2,1 %).

### **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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) 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 Tageshöchstosis) bei gesunden Probanden und mit täglicher





Anwendung mehrfacher Dosen von bis zu 100 mg Empagliflozin (entsprechend dem 4-Fachen der empfohlenen Tageshöchst-dosis) 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 Glucoseresorption. Die von den Nieren über diesen glomerulären Mechanismus entfernte Glucose-

menge 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 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- $\beta$  (HOMA- $\beta$ ) festgestellt. Zudem führt die Glucoseausscheidung im Urin zu einem Kalorienverlust, der mit einer Abnahme des Körperfetts und einer Reduktion des Körpergewichts einhergeht. Die mit Empagliflozin beobachtete Glucosurie ist mit einer leichten Diurese verbunden, die zu einer anhaltenden und mäßigen Blutdrucksenkung beitragen könnte.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Insgesamt 11.250 Patienten mit Typ-2-Diabetes wurden in 10 doppelblinden, placebo- und aktivkontrollierten klinischen Studien behandelt, von denen 7.015 Empagliflozin erhielten (Empagliflozin 10 mg: 3.021 Patienten; Empagliflozin 25 mg: 3.994 Patienten). In vier Studien betrug die Behandlungsdauer 24 Wochen; in Verlängerungen dieser und anderer Studien waren die Patienten bis zu 102 Wochen lang mit Empagliflozin behandelt.

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

DPP-4-Inhibitoren und Insulin führte zu einer klinisch relevanten Verbesserung des HbA1c, Nüchtern-Plasmaglucose (NPG), Körpergewicht sowie systolischem und diastolischem Blutdruck. 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.

#### 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 52 bestehen.

Siehe Tabelle 2

#### Kombinationstherapie

**Empagliflozin als Add-on-Therapie zu Metformin, Sulfonharnstoff, Pioglitazon**  
Empagliflozin führte als Add-on-Therapie zu Metformin, zu Metformin und einem Sulfonharnstoff 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 auf Seite 5). Zudem führte es im Vergleich zu Placebo zu einer klinischen bedeutsamen Abnahme der NPG sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks.

Tabelle 2: Wirksamkeitsergebnisse einer placebokontrollierten Studie mit Empagliflozin als Monotherapie<sup>a</sup> über 24 Wochen

	Placebo	Jardiance		Sitagliptin
		10 mg	25 mg	100 mg
N	228	224	224	223
<b>HbA1c (%)</b>				
Ausgangswert (Mittelwert)	7,91	7,87	7,86	7,85
Änderung gegenüber dem Ausgangswert <sup>1</sup>	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Unterschied gegenüber Placebo <sup>1</sup> (97,5 %-KI)		-0,74* (-0,90; -0,57)	-0,85* (-1,01; -0,69)	-0,73 (-0,88; -0,59) <sup>3</sup>
N	208	204	202	200
<b>Patienten (%) mit HbA1c-Ausgangswert <math>\geq 7</math> %, die einen HbA1c-Wert <math>&lt; 7</math> % erreichten<sup>2</sup></b>	12,0	35,3	43,6	37,5
N	228	224	224	223

Fortsetzung auf Seite 5



Fortsetzung Tabelle 2

	Placebo	Jardiance		Sitagliptin
		10 mg	25 mg	100 mg
Körpergewicht (kg)				
Ausgangswert (Mittelwert)	78,23	78,35	77,80	79,31
Änderung gegenüber dem Ausgangswert <sup>1</sup>	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Unterschied gegenüber Placebo <sup>1</sup> (97,5 %-KI)		-1,93* (-2,48; -1,38)	-2,15* (-2,70; -1,60)	0,52 (-0,04; 1,00) <sup>3</sup>
N	228	224	224	223
SBD (mmHg) <sup>4</sup>				
Ausgangswert (Mittelwert)	130,4	133,0	129,9	132,5
Änderung gegenüber dem Ausgangswert <sup>1</sup>	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Unterschied gegenüber Placebo <sup>1</sup> (95 %-KI)		-2,6* (-5,2; -0,0)	-3,4* (-6,0; -0,9)	0,8 (-1,4; 3,1) <sup>3</sup>

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

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

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

<sup>3</sup> 95 %-KI

<sup>4</sup> LOCF, Werte nach antihypertensiver Bedarfsmedikation zensiert

\* p-Wert < 0,0001

Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse der placebokontrollierten Studien<sup>a</sup> über 24 Wochen

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

Fortsetzung auf Seite 6



## Fortsetzung Tabelle 3

Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse der placebokontrollierten Studien<sup>a</sup> über 24 Wochen

Add-on-Therapie zu Metformin und einem Sulfonylharnstoff			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	216	209	202
<b>Patienten (%) mit HbA1c-Ausgangswert <math>\geq 7\%</math>, die einen HbA1c-Wert <math>&lt; 7\%</math> erreichten<sup>2</sup></b>	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
<b>Körpergewicht (kg)</b>			
Ausgangswert (Mittelwert)	76,23	77,08	77,50
Änderung gegenüber dem Ausgangswert <sup>1</sup>	-0,39	-2,16	-2,39
Unterschied gegenüber Placebo <sup>1</sup> (97,5 %-KI)		-1,76* (-2,25; -1,28)	-1,99* (-2,48; -1,50)
N	225	225	216
<b>SBD (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Ausgangswert (Mittelwert)	128,8	128,7	129,3
Änderung gegenüber dem Ausgangswert <sup>1</sup>	-1,4	-4,1	-3,5
Unterschied gegenüber Placebo <sup>1</sup> (95 %-KI)		-2,7 (-4,6; -0,8)	-2,1 (-4,0; -0,2)
Add-on-Therapie zu Pioglitazon +/- Metformin			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	165	165	168
<b>HbA1c (%)</b>			
Ausgangswert (Mittelwert)	8,16	8,07	8,06
Änderung gegenüber dem Ausgangswert <sup>1</sup>	-0,11	-0,59	-0,72
Unterschied gegenüber Placebo <sup>1</sup> (97,5 %-KI)		-0,48* (-0,69; -0,27)	-0,61* (-0,82; -0,40)
N	155	151	160
<b>Patienten (%) mit HbA1c-Ausgangswert <math>\geq 7\%</math>, die einen HbA1c-Wert <math>&lt; 7\%</math> erreichten<sup>2</sup></b>	7,7	24	30
N	165	165	168
<b>Körpergewicht (kg)</b>			
Ausgangswert (Mittelwert)	78,1	77,97	78,93
Änderung gegenüber dem Ausgangswert <sup>1</sup>	0,34	-1,62	-1,47
Unterschied gegenüber Placebo <sup>1</sup> (97,5 %-KI)		-1,95* (-2,64; -1,27)	-1,81* (-2,49; -1,13)
N	165	165	168
<b>SBD (mmHg)<sup>3</sup></b>			
Ausgangswert (Mittelwert)	125,7	126,5	126
Änderung gegenüber dem Ausgangswert <sup>1</sup>	0,7	-3,1	-4,0
Unterschied gegenüber Placebo <sup>1</sup> (95 %-KI)		-3,9 (-6,23; -1,50)	-4,7 (-7,08; -2,37)

<sup>a</sup> Gesamtkollektiv mit Fortschreibung des letzten verfügbaren Wertes (LOCF) vor Gabe einer zusätzlichen blutzuckersenkenden Bedarfstherapie<sup>1</sup> für Ausgangswert adjustierter Mittelwert<sup>2</sup> wegen des sequenziellen konfirmatorischen Testverfahrens nicht für statistische Signifikanz evaluiert<sup>3</sup> LOCF, Werte nach antihypertensiver Bedarfsmedikation zensiert\* p-Wert  $< 0,0001$ 

In der doppelblinden, placebokontrollierten Verlängerungsperiode dieser Studien blieben die Reduktionen von HbA1c, Körpergewicht und Blutdruck bis Woche 52 bestehen.

#### 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 4 auf Seite 7) 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,  $p < 0,0001$ ).

#### 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 Glucose-



Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse in einer aktivkontrollierten Studie zum Vergleich von Empagliflozin und Glimepirid als Add-on-Therapie zu Metformin<sup>a</sup> nach 104 Wochen

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

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

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

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

<sup>2</sup> LOCF, Werte nach antihypertensiver Bedarfsmedikation zensiert

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

\*\* p-Wert  $< 0,0001$

werte  $< 100$  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 5 auf Seite 8).

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.

#### 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 6 auf Seite 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.

#### 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 7 auf Seite 9) und zu einer klinisch relevanten Verbesserung der NPG. Die Verbesserung von HbA1c, Körpergewicht und Blutdruck blieb bis zu 52 Wochen lang bestehen.

#### Kardiovaskuläre Sicherheit

In einer prospektiven präspezifizierten Meta-Analyse von unabhängig beurteilten kardiovaskulären Ereignissen aus 12 klinischen Phase-2- und -3-Studien, an denen 10.036

Patienten mit Typ-2-Diabetes teilnahmen, erhöhte Empagliflozin das kardiovaskuläre Risiko nicht.

#### 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 = 257, mittlerer HbA1c-Ausgangswert 11,26 %) 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 8 auf Seite 9). Die Behandlung mit Empagliflozin senkte den SBD und DBD im Sitzen.

In einer präspezifizierten gepoolten Analyse von vier placebokontrollierten Studien führte die Behandlung mit Empagliflozin in Wo-

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

<sup>1</sup> für Ausgangswert adjustierter Mittelwert<sup>2</sup> Woche 19-40: am Zielwert ausgerichtetes Schema für die Anpassung der Insulin-Dosis, um vordefinierte Glucose-Zielwerte zu erreichen (präprandial < 100 mg/dl (5,5 mmol/l), postprandial < 140 mg/dl (7,8 mmol/l))

\* p-Wert &lt; 0,0001

\*\* p-Wert = 0,0003

\*\*\* p-Wert = 0,0005

# p-Wert = 0,0040

Tabelle 6: Wirksamkeitsergebnisse einer placebokontrollierten Studie mit Empagliflozin als *Add-on*-Therapie zu Basalinsulin mit oder ohne Metformin oder einem Sulfonylharnstoff nach 18 und 78 Wochen<sup>a</sup>

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

<sup>a</sup> Gesamtkollektiv – Completer mit Fortschreibung des letzten verfügbaren Wertes (LOCF) vor Gabe einer zusätzlichen blutzuckersenkenden Bedarfstherapie<sup>1</sup> für Ausgangswert adjustierter Mittelwert

\* p-Wert &lt; 0,0001

\*\* p-Wert &lt; 0,025



Tabelle 7: Ergebnisse einer placebokontrollierten Studie mit Empagliflozin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und Nierenfunktionsstörung<sup>a</sup> nach 24 Wochen

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg	Placebo	Empagliflozin 25 mg
	eGFR ≥ 60 bis < 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>			eGFR ≥ 45 bis < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	
N	95	98	97	89	91
<b>HbA1c (%)</b>					
Ausgangswert (Mittelwert)	8,09	8,02	7,96	8,08	8,12
Änderung gegenüber dem Ausgangswert <sup>1</sup>	0,06	-0,46	-0,63	-0,08	-0,54
Unterschied gegenüber Placebo <sup>1</sup> (95 %-KI)		-0,52* (-0,72; -0,32)	-0,68* (-0,88; -0,49)		-0,46 (-0,66; -0,27)
N	89	94	91	84	86
<b>Patienten (%) mit HbA1c-Ausgangswert ≥ 7 %, die einen HbA1c-Wert &lt; 7 % erreichten<sup>2</sup></b>	6,7	17,0	24,2	10,7	15,1
N	95	98	97	89	91
<b>Körpergewicht (kg)<sup>2</sup></b>					
Ausgangswert (Mittelwert)	86,00	92,05	88,06	83,20	84,90
Änderung gegenüber dem Ausgangswert <sup>1</sup>	-0,33	-1,76	-2,33	-0,11	-1,39
Unterschied gegenüber Placebo <sup>1</sup> (95 %-KI)		-1,43 (-2,09; -0,77)	-2,00 (-2,66; -1,34)		-1,28 (-2,08; -0,48)
N	95	98	97	89	91
<b>SBD (mmHg)<sup>2</sup></b>					
Ausgangswert (Mittelwert)	134,69	137,37	133,68	137,29	135,04
Änderung gegenüber dem Ausgangswert <sup>1</sup>	0,65	-2,92	-4,47	0,37	-5,69
Unterschied gegenüber Placebo <sup>1</sup> (95 %-KI)		-3,57 (-6,86; -0,29)	-5,12 (-8,41; -1,82)		-6,07 (-9,79; -2,34)

<sup>a</sup> Gesamtkollektiv mit Fortschreibung des letzten verfügbaren Wertes (LOCF) vor Gabe einer zusätzlichen blutzuckersenkenden Bedarfstherapie<sup>1</sup> für Ausgangswert adjustierter Mittelwert<sup>2</sup> wegen des sequenziellen konfirmatorischen Testverfahrens nicht für statistische Signifikanz evaluiert

\* p &lt; 0,0001

Tabelle 8: Wirksamkeitsergebnisse einer placebokontrollierten Studie mit Empagliflozin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und unkontrolliertem Blutdruck<sup>a</sup> nach 12 Wochen

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

<sup>a</sup> Gesamtkollektiv<sup>1</sup> LOCF, Werte nach Gabe einer zusätzlichen blutzuckersenkenden Bedarfstherapie zensiert<sup>2</sup> Mittelwert adjustiert für HbA1c-Ausgangswert, eGFR-Ausgangswert, geographische Region und Anzahl antihypertensiver Arzneimittel<sup>3</sup> LOCF, Werte nach Gabe einer zusätzlichen blutzuckersenkenden Bedarfstherapie oder Änderung der antihypertensiven Bedarfstherapie zensiert<sup>4</sup> Mittelwert adjustiert für SBD-Ausgangswert, HbA1c-Ausgangswert, eGFR-Ausgangswert, geographische Region und Anzahl antihypertensiver Arzneimittel<sup>5</sup> Mittelwert adjustiert für DBD-Ausgangswert, HbA1c-Ausgangswert, eGFR-Ausgangswert, geographische Region und Anzahl antihypertensiver Arzneimittel

\* p-Wert &lt; 0,0001

\*\* p-Wert &lt; 0,001

# Jardiance® 10 mg Filmtabletten

Boehringer  
Ingelheim

Lilly

che 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  $\times$  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 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-Glu-

curonid). 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/Stdunde. 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 [ $^{14}C$ ]-Empagliflozin-Lösung an gesunde Probanden wurden etwa 96 % der verabreichten Radioaktivität im Stuhl (41 %) oder Urin (54 %) ausgeschieden. Die im Stuhl wiedergefundene Radioaktivität war zum überwiegenden Teil die unveränderte Ausgangssubstanz und etwa die Hälfte der im Urin ausgeschiedenen Radioaktivität war die unveränderte Ausgangssubstanz.

### Besondere Patientengruppen

#### Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mittelgradiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung ( $eGFR < 30$  bis  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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 oder 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/m<sup>2</sup> um 5,82 %, 10,4 % bzw. 17,3 % niedriger als bei Patienten mit einem Körpermassenindex von 25 kg/m<sup>2</sup>.

### Geschlecht

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

### Ethnische Zugehörigkeit

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

### Ältere Patienten

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

### Kinder und Jugendliche

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

## 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 höch-



Boehringer  
Ingelheim

Lilly

# Jardiance® 10 mg Filmtabletten

ten 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.

## 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 × H<sub>2</sub>O (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 × 1, 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 60 × 1, 70 × 1, 90 × 1 und 100 × 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)

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

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
22. Mai 2014

## 10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2014

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 Str. 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Telefon: 0 800 / 77 90 900

oder

Lilly Deutschland GmbH  
Werner-Reimers-Str. 2-4  
61352 Bad Homburg  
Telefon: 0 6172 / 273 2222

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt