1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Jardiance® 10 mg Filmtabletten
Jardiance® 25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jardiance 10 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält 10 mg Empagliflozin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jede Tablette enthält Lactose-Monohydrat entsprechend 154,3 mg Lactose.

Jardiance 25 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält 25 mg Empagliflozin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jede Tablette enthält Lactose-Monohydrat entsprechend 107,4 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Jardiance 10 mg Filmtabletten

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

Jardiance 25 mg Filmtabletten

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Typ-2-Diabetes mellitus

Jardiance wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 10 Jahren zur Behandlung von nicht ausreichend behandeltem Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung

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

Zu Studienergebnissen im Hinblick auf Kombinationstherapien, die Wirkung auf Blutzuckerkontrolle, kardiovaskuläre und renale Ereignisse sowie die untersuchten Populationen siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.

Herzinsuffizienz

Jardiance wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz.

Chronische Niereninsuffizienz

Jardiance wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Typ-2-Diabetes mellitus
Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg Empagliflozin einmal täglich für die Monotherapie und *Add-on*-Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes. Bei Patienten, die Empagliflozin 10 mg einmal täglich vertragen, eine eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m^2 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).

Herzinsuffizienz
Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 10 mg Empagliflozin.

Chronische Niereninsuffizienz
Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 10 mg Empagliflozin.

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

Wenn eine Dosis vergessen wird, sollte diese eingenommen werden, sobald der Patient daran denkt; jedoch sollte keine Einnahme einer doppelten Dosis am gleichen Tag erfolgen.

Besondere Patientengruppen
Nierenfunktionsstörung
Aufgrund begrenzter Erfahrung wird der Beginn einer Behandlung mit Empagliflozin bei Patienten mit einer eGFR < 20 ml/min/1,73 m^2 nicht empfohlen.

Bei Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 beträgt die tägliche Dosis Empagliflozin 10 mg.

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist die blutzuckersenkende Wirkung von Empagliflozin bei Patienten mit einer eGFR < 45 ml/min/1,73 m^2 vermindert und bleibt bei Patienten mit einer eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2 wahrscheinlich aus. Daher sollte ab einer eGFR < 45 ml/min/1,73 m^2, sofern erforderlich, eine zusätzliche blutzuckersenkende Behandlung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion
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).

Kinder und Jugendliche
Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg Empagliflozin einmal täglich. Bei Patienten, die Empagliflozin 10 mg einmal täglich vertragen und eine zusätzliche Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Es liegen keine Daten für Kinder mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 und Kinder unter 10 Jahren vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Empagliflozin zur Behandlung von Herzinsuffizienz oder zur Behandlung von chronischer Niereninsuffizienz bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht bekannt. 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.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Empagliflozin sollte bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus nicht angewendet werden (siehe „Ketoazidose" in Abschnitt 4.4).

Ketoazidose

Fälle von Ketoazidose, einschließlich lebensbedrohlicher und tödlicher Fälle, wurden bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus 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 Ketoazidose mit größerer Wahrscheinlichkeit bei höheren Dosen von Empagliflozin auftritt, ist nicht bekannt. Obwohl das Auftreten einer Ketoazidose bei Patienten ohne Diabetes mellitus weniger wahrscheinlich ist, wurde auch bei diesen Patienten über Fälle berichtet.

Das Risiko einer 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 Ketoazidose besteht oder eine Ketoazidose diagnostiziert wurde, ist die Behandlung mit Empagliflozin sofort abzusetzen.

Die Behandlung sollte bei Patienten unterbrochen werden, die aufgrund größerer chirurgischer Eingriffe oder akuter schwerer Erkrankungen in ein Krankenhaus kommen. Bei diesen Patienten wird eine Überwachung der Ketonkörperkonzentration empfohlen. Die Ermittlung der Ketonkörperkonzentration im Blut ist der Ermittlung der Konzentration im Urin vorzuziehen. Die Behandlung mit Empagliflozin kann erneut aufgenommen werden, wenn die Ketonkörperkonzentration normal ist und der Zustand des Patienten sich stabilisiert hat.

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

Unter Empagliflozin wurden eine länger anhaltende Ketoazidose und eine länger anhaltende Glucosurie beobachtet. Die Ketoazidose kann nach Absetzen von Empagliflozin länger anhalten, als aufgrund der Plasmahalbwertszeit zu erwarten ist (siehe Ab-

schnitt 5.2). Von Empagliflozin unabhängige Faktoren, wie z. B. Insulinmangel, könnten an Phasen länger anhaltender Ketoazidose beteiligt sein.

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

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

Bei Patienten mit Typ-1-Diabetes sollte Jardiance nicht angewendet werden. Daten von Patienten mit Typ-1-Diabetes aus einem klinischen Studienprogramm zeigten eine Zunahme von Ketoazidose, die häufig bei Patienten beobachtet wurde, die 10 mg und 25 mg Empagliflozin als Zusatztherapie zu Insulin anstelle von Placebo erhielten.

Nierenfunktionsstörung

Aufgrund begrenzter Erfahrung wird der Beginn einer Behandlung mit Empagliflozin bei Patienten mit einer eGFR < 20 ml/min/1,73 m^2 nicht empfohlen.

Bei Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 beträgt die tägliche Dosis Empagliflozin 10 mg (siehe Abschnitt 4.2).

Die blutzuckersenkende Wirkung von Empagliflozin hängt von der Nierenfunktion ab und ist bei Patienten mit einer eGFR < 45 ml/min/1,73 m^2 vermindert und bleibt bei Patienten mit einer eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2 wahrscheinlich aus (siehe Abschnitte 4.2, 5.1 und 5.2).

Überwachung der Nierenfunktion
Die Kontrolle der Nierenfunktion wird 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, 4.8, 5.1 und 5.2),
- Vor Beginn einer Begleittherapie mit Arzneimitteln, die sich negativ auf die Nierenfunktion auswirken können.

Risiko für einen Volumenmangel

Aufgrund des Wirkmechanismus von SGLT-2-Inhibitoren kann die osmotische Diurese, die die Glucosurie begleitet, zu einer mäßigen Blutdrucksenkung führen (siehe Abschnitt 5.1). Deshalb ist Vorsicht geboten bei Patienten, bei denen eine durch Empagliflozin induzierte Blutdrucksenkung ein Risiko darstellen könnte, wie z. B. Patienten mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung, mit Antihypertensiva behandelte Patienten und Hypotonie in der Vorgeschichte oder Patienten, die 75 Jahre oder älter sind.

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

Ältere Patienten

Die Wirkung von Empagliflozin auf die Glucoseausscheidung im Urin ist mit einer osmotischen Diurese verbunden, die den Hydrierungszustand beeinflussen könnte. Bei Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, kann ein höheres Risiko für einen Volumenmangel bestehen. Bei diesen Patienten traten unter der Behandlung mit Empagliflozin im Vergleich zu Placebo häufiger Nebenwirkungen auf, die mit einem Volumenmangel in Verbindung standen (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb ist bei älteren Patienten bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die zu Volumenmangel führen können (z. B. Diuretika, ACE-Hemmer), besonders auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten.

Komplizierte Harnwegsinfektionen

Für mit Empagliflozin behandelte Patienten wurden Fälle von komplizierten Harnwegsinfektionen einschließlich Pyelonephritis und Urosepsis gemeldet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen sollte eine Unterbrechung der Behandlung mit Empagliflozin in Erwägung gezogen werden.

Nekrotisierende Fasziitis des Perineums (Fournier-Gangrän)

Es wurden Fälle von nekrotisierender Fasziitis des Perineums (auch als Fournier-Gangrän bezeichnet) bei weiblichen und männlichen Patienten gemeldet, die SGLT-2-Hemmer einschließlich Empagliflozin einnahmen. Hierbei handelt es sich um ein seltenes, aber schwerwiegendes und potenziell lebensbedrohliches Ereignis, das einen dringenden chirurgischen Eingriff und eine Behandlung mit Antibiotika erfordert.

Den Patienten sollte empfohlen werden, sich an einen Arzt zu wenden, wenn bei ihnen die Symptome Schmerzen, Berührungsempfindlichkeit, Erythem oder Schwellungen im Bereich der Genitalien oder des Perineums gleichzeitig mit Fieber oder Unwohlsein auftreten. Beachten Sie, dass im Vorfeld einer nekrotisierenden Fasziitis Infektionen des Urogenitaltrakts oder Perinealab-

szesse auftreten können. Bei Verdacht auf Fournier-Gangrän ist Jardiance abzusetzen und unverzüglich eine Behandlung (u. a. die Gabe von Antibiotika und chirurgisches Debridement) einzuleiten.

Amputationen der unteren Gliedmaßen

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

Leberschädigung

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

Erhöhter Hämatokrit

Unter der Behandlung mit Empagliflozin wurde ein Anstieg des Hämatokrits beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit stark erhöhtem Hämatokrit sind zu überwachen und auf hämatologische Grunderkrankungen zu untersuchen.

Chronische Niereninsuffizienz

Patienten mit Albuminurie könnten einen größeren Nutzen von der Behandlung mit Empagliflozin haben.

Infiltrative Erkrankung oder Takotsubo-Kardiomyopathie

Patienten mit infiltrativer Erkrankung oder Takotsubo-Kardiomyopathie wurden nicht spezifisch untersucht. Die Wirksamkeit bei diesen Patienten ist daher nicht erwiesen.

Auswertungen von Urin-Laboruntersuchungen

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

Beeinflussung des 1,5-Anhydroglucitol (1,5-AG)-Tests

Eine Überwachung der Blutzuckerkontrolle mittels 1,5-AG-Test wird nicht empfohlen, da die ermittelten 1,5-AG-Werte bei Patienten, die SGLT-2-Hemmer einnehmen, bei der Bewertung der Blutzuckerkontrolle unzuverlässig sind. Es wird geraten, andere Methoden zur Überwachung der Blutzuckerkontrolle zu verwenden.

Lactose

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

Natrium

Jede Tablette enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg), d.h. sie ist nahezu „natriumfrei“.

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 (z. B. Induktion durch Rifampicin oder Phenytoin) auf Empagliflozin wurde nicht untersucht. Eine gleichzeitige Behandlung mit bekannten Induktoren von UGT-Enzymen wird nicht empfohlen, da das potenzielle Risiko einer verminderten Wirksamkeit besteht. Wenn ein Induktor dieser UGT-Enzyme gleichzeitig angewendet werden muss, ist die Überwachung der Blutzuckerkontrolle zur Bewertung des Ansprechens auf Jardiance angezeigt.

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

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

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

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

Wirkungen von Empagliflozin auf andere Arzneimittel
Empagliflozin kann die renale Lithiumausscheidung erhöhen und den Lithiumspiegel im Blut senken. Die Serumkonzentration von Lithium sollte nach Beginn der Behandlung mit Empagliflozin und bei Dosisänderungen häufiger kontrolliert werden. Zur Überwachung der Serumkonzentration von Lithium ist der Patient an den Arzt, der das Lithium verschrieben hat, zu verweisen.

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.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Empagliflozin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zeigen, dass Empagliflozin in der Spätphase der Gestation in sehr geringem Ausmaß die Plazenta passiert, ergaben jedoch keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die frühe embryonale Entwicklung. Jedoch zeigten tierexperimentelle Studien unerwünschte Wirkungen auf die postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Jardiance während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Typ-2-Diabetes mellitus
In die klinischen Studien zur Beurteilung der Sicherheit von Empagliflozin waren insgesamt 15 582 Patienten mit Typ-2-Diabetes eingeschlossen, von denen 10 004 Patienten Empagliflozin erhielten, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff, Pioglitazon, DPP-4-Inhibitoren oder Insulin.

In 6 placebokontrollierten Studien mit einer Dauer von 18 bis 24 Wochen waren 3 534 Patienten eingeschlossen, von denen 1 183 mit Placebo und 2 351 mit Empagliflozin behandelt wurden. Die Gesamthäufigkeit unerwünschter Ereignisse war bei den Patienten, die Empagliflozin erhielten, ähnlich wie mit Placebo. Die am häufigsten angegebene Nebenwirkung war Hypoglykämie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin (siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen).

Herzinsuffizienz
Die EMPEROR-Studien schlossen Patienten mit Herzinsuffizienz und entweder reduzierter Ejektionsfraktion (N = 3 726) oder erhaltener Ejektionsfraktion (N = 5 985) ein, die mit Empagliflozin 10 mg oder Placebo behandelt wurden. Etwa die Hälfte der Patienten litt an Typ-2-Diabetes mellitus. Die häufigste Nebenwirkung in den gepoolten Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved war Volumenmangel (Empagliflozin 10 mg: 11,4 %; Placebo: 9,7 %).

Chronische Niereninsuffizienz
In die EMPA-KIDNEY-Studie wurden Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (N = 6 609) eingeschlossen, die mit 10 mg Empagliflozin oder Placebo behandelt wurden. Etwa 44 % dieser Patienten hatten Typ-2-Diabetes mellitus. Zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen in der EMPA-KIDNEY-Studie zählten Gicht (Empagliflozin 7,0 % vs. Placebo 8,0 %) und akute Nierenschädigung (Empagliflozin 2,8 % vs. Placebo 3,5 %), die bei Patienten unter Placebo häufiger auftraten.

Das Gesamtsicherheitsprofil von Empagliflozin war bei allen untersuchten Indikationen im Allgemeinen einheitlich.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Die Nebenwirkungen sind nach absoluter Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen (MedDRA) aus berichteten placebokontrollierten Studien und Daten nach Markteinführung

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Vaginale Candidiasis, Vulvovaginitis, Balanitis und andere genitale Infektionen[a] Harnwegsinfektion (einschließlich Fällen von Pyelonephritis und Urosepsis)[a]		Nekrotisierende Fasziitis des Perineums (Fournier-Gangrän)[*]	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie (bei Anwendung zusammen mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin)[a]	Durst	Ketoazidose[*]		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Obstipation			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Pruritus (generalisiert) Hautausschlag	Urtikaria, Angioödem		
Gefäßerkrankungen	Volumenmangel[a]				
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Verstärkte Harnausscheidung[a]	Dysurie		Tubulointerstitielle Nephritis
Untersuchungen		Serumlipide erhöht[a]	Kreatinin im Blut erhöht/ glomeruläre Filtrationsrate vermindert[a] Hämatokrit erhöht[a]		

[a] siehe nachfolgende Unterabschnitte für weitere Informationen
[*] siehe Abschnitt 4.4

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypoglykämie
Die Häufigkeit einer Hypoglykämie war abhängig von der Hintergrundtherapie in den betreffenden Studien und war mit Empagliflozin als Monotherapie, *Add-on*-Therapie zu Metformin, *Add-on*-Therapie zu Pioglitazon mit oder ohne Metformin, *Add-on*-Therapie zu Linagliptin und Metformin und als Ergänzung zur Standardtherapie ähnlich wie mit Placebo sowie mit der Kombination von Empagliflozin und Metformin bei nicht vorbehandelten Patienten ähnlich wie bei jenen, die Empagliflozin oder Metformin als Einzelsubstanzen erhielten. Die Häufigkeit war höher bei einer *Add-on*-Therapie zu Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Empagliflozin 10 mg: 16,1 %, Empagliflozin 25 mg: 11,5 %, Placebo: 8,4 %), bei einer *Add-on*-Therapie zu Basalinsulin mit oder ohne Metformin und mit oder ohne Sulfonylharnstoff (Empagliflozin 10 mg: 19,5 %, Empagliflozin 25 mg: 28,4 %, Placebo: 20,6 % in den ersten 18 Behandlungswochen, wenn die Insulindosis nicht angepasst werden konnte; Empagliflozin 10 mg und 25 mg: 36,1 %, Placebo: 35,3 % über die 78-wöchige Studiendauer) und bei einer *Add-on*-Therapie zu multiplen täglichen Insulininjektionen mit oder ohne Metformin (Empagliflozin 10 mg: 39,8 %, Empagliflozin 25 mg: 41,3 %, Placebo: 37,2 % in den ersten 18 Behandlungswochen, wenn die Insulindosis nicht angepasst werden konnte; Empagliflozin 10 mg: 51,1 %, Empagliflozin 25 mg: 57,7 %, Placebo: 58 % über die 52-wöchige Studiendauer).

In den EMPEROR-Herzinsuffizienz-Studien wurde eine ähnliche Häufigkeit von Hypoglykämien bei einer *Add-on*-Therapie zu Sulfonylharnstoff oder Insulin
beobachtet (Empagliflozin 10 mg: 6,5 %; Placebo: 6,7 %).

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

In den EMPEROR-Herzinsuffizienz-Studien wurden schwere Hypoglykämien bei Patienten mit Diabetes mellitus, die mit Empagliflozin oder Placebo als Add-on-Therapie zu Sulfonylharnstoff oder Insulin behandelt wurden, ähnlich häufig beobachtet (Empagliflozin 10 mg: 2,2 %, Placebo: 1,9 %).

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

In den EMPEROR-Herzinsuffizienz-Studien traten diese Infektionen unter der Therapie mit Empagliflozin verglichen mit Placebo häufiger bei Patienten mit Diabetes mellitus auf (Empagliflozin 10 mg: 2,3 %; Placebo: 0,8 %) als bei Patienten, die nicht von Diabetes mellitus betroffen waren (Empagliflozin 10 mg: 1,7 %; Placebo: 0,7 %).

Fälle von Phimose/erworbener Phimose wurden in Verbindung mit Genitalinfektionen gemeldet, und in einigen Fällen war eine Zirkumzision erforderlich.

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

In den EMPEROR-Herzinsuffizienz-Studien wurde verstärkte Harnausscheidung bei Patienten, die mit Empagliflozin behandelt wurden, und bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, ähnlich häufig beobachtet (Empagliflozin 10 mg: 0,9 %; Placebo: 0,5 %).

Harnwegsinfektionen
Die Gesamthäufigkeit von als unerwünschte Ereignisse angegebenen Harnwegsinfektionen war bei mit Empagliflozin 25 mg und mit Placebo behandelten Patienten vergleichbar (7,0 % bzw. 7,2 %), während sie bei mit Empagliflozin 10 mg behandelten Patienten höher war (8,8 %). Ähnlich wie mit Placebo wurden Harnwegsinfektionen auch mit Empagliflozin bei Patienten mit chronischen oder rezidivierenden Harnwegsinfektionen in der Anamnese häufiger beobachtet. Die Intensität (leicht, mittelgradig, schwer) der Harnwegsinfektionen war bei den mit Empagliflozin bzw. Placebo behandelten Patienten vergleichbar. Im Vergleich zu Placebo

wurden Harnwegsinfektionen bei den mit Empagliflozin behandelten Frauen häufiger angegeben; bei den Männern bestand dagegen kein Unterschied.

Volumenmangel
Die Gesamthäufigkeit von Volumenmangelzuständen (einschließlich der vordefinierten Begriffe niedriger Blutdruck [bei ambulatorischer Langzeitmessung], niedriger systolischer Blutdruck, Dehydratation, Hypotonie, Hypovolämie, orthostatische Hypotonie und Synkope) war bei den mit Empagliflozin (Empagliflozin 10 mg: 0,6 %, Empagliflozin 25 mg: 0,4 %) bzw. Placebo (0,3 %) behandelten Patienten vergleichbar. Ein Volumenmangel trat bei Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, die mit Empagliflozin 10 mg (2,3 %) oder Empagliflozin 25 mg (4,3 %) behandelt wurden, häufiger auf als mit Placebo (2,1 %).

Kreatinin im Blut erhöht/glomeruläre Filtrationsrate vermindert
Die Häufigkeit der Patienten mit erhöhtem Kreatinin im Blut und verminderter glomerulärer Filtrationsrate war zwischen Empagliflozin und Placebo insgesamt ähnlich (erhöhtes Kreatinin im Blut: Empagliflozin 10 mg 0,6 %, Empagliflozin 25 mg 0,1 %, Placebo 0,5 %; verminderte glomeruläre Filtrationsrate: Empagliflozin 10 mg 0,1 %, Empagliflozin 25 mg 0 %, Placebo 0,3 %).
Die initiale Zunahme von Kreatinin und die initiale Abnahme der geschätzten glomerulären Filtrationsrate bei den mit Empagliflozin behandelten Patienten war im Allgemeinen von vorübergehender Natur. Die Erscheinungen klangen in der Regel unter fortlaufender Behandlung ab bzw. waren nach Absetzen des Arzneimittels reversibel.
In der EMPA-REG-OUTCOME-Studie kam es bei den mit Empagliflozin behandelten Patienten durchgängig zu einem initialen Abfall der eGFR (Mittelwert: 3 ml/min/1,73 m^2). Anschließend blieb die eGFR unter fortlaufender Behandlung auf diesem Niveau. Nach Absetzen des Arzneimittels ging die mittlere eGFR auf den Ausgangswert zurück, was darauf hindeutet, dass akute hämodynamische Änderungen bei diesen Veränderungen der Nierenfunktion eine Rolle spielen könnten. Dieses Phänomen wurde auch in den EMPEROR-Studien zu Herzinsuffizienz und der EMPA-KIDNEY-Studie beobachtet.

Erhöhte Serumlipide
Die mittleren prozentualen Anstiege gegenüber dem Ausgangswert betrugen für Empagliflozin 10 mg und 25 mg bzw. Placebo bei Gesamtcholesterin 4,9 % und 5,7 % gegenüber 3,5 %; bei HDL-Cholesterin 3,3 % und 3,6 % gegenüber 0,4 %; bei LDL-Cholesterin 9,5 % und 10,0 % gegenüber 7,5 %; bei Triglyzeriden 9,2 % und 9,9 % gegenüber 10,5 %.

Erhöhter Hämatokrit
Die mittleren Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert betrugen 3,4 % und 3,6 % für Empagliflozin 10 mg bzw. 25 mg im Vergleich zu 0,1 % für Placebo. In der EMPA-REG-OUTCOME-Studie sanken die Hämatokritwerte nach einer Nachbeobachtungsphase von 30 Tagen nach Beendigung der Therapie auf die Ausgangswerte.

Kinder und Jugendliche

In der DINAMO-Studie wurden 157 Kinder mit Typ-2-Diabetes ab10 Jahren behandelt, von denen 52 Empagliflozin, 52 Linagliptin und 53 Placebo erhielten (siehe Abschnitt 5.1).
Während der placebokontrollierten Phase war die häufigste Nebenwirkung Hypoglykämie, wobei Patienten in der gepoolten Empagliflozin-Gruppe höhere Gesamtraten zeigten als diejenigen unter Placebo (Empagliflozin 10 mg und 25 mg, gepoolt: 23,1 %, Placebo: 9,4 %). Keines dieser Ereignisse war schwer oder behandlungsbedürftig.

Insgesamt war das Sicherheitsprofil bei Kindern ähnlich dem Sicherheitsprofil bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus.

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 anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

In kontrollierten klinischen Studien zeigte sich mit Einzeldosen von bis zu 800 mg Empagliflozin bei gesunden Probanden und mit täglicher Anwendung mehrfacher Dosen von bis zu 100 mg Empagliflozin 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, Natrium-Glucose-Cotransporter-2 (SGLT-2)- Hemmer, ATC-Code: A10BK03

Wirkmechanismus

Empagliflozin ist ein reversibler, hochpotenter (IC_{50} von 1,3 nmol/l) und selektiver kompetitiver Inhibitor des Natrium-Glucose-Cotransporters 2 (SGLT-2). Empagliflozin inhibiert nicht andere Glucosetransporter, die für den Glucosetransport in periphere Gewebe von Bedeutung sind, und ist 5 000-mal selektiver für SGLT-2 als für SGLT-1, den maßgeblichen Transporter für die Glucoseresorption im Darm. SGLT-2 wird in der Niere stark exprimiert, während die Expression in anderen Geweben fehlt oder sehr gering ist. Er ist der maßgebliche Transporter, der für die Rückresorption von Glucose aus dem glomerulären Filtrat zurück in den Blutkreislauf verantwortlich ist. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und Hyperglykämie wird eine größere Menge Glucose gefiltert und rückresorbiert.

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

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes kam es sofort nach der ersten Dosis Empagliflozin zu einer Zunahme der Glucoseausscheidung im Urin, die über das Dosisintervall von 24 Stunden bestehen blieb. Die erhöhte Glucoseausscheidung im Urin blieb bis zum Ende der 4-wöchigen Behandlungsphase bestehen und betrug im Durchschnitt etwa 78 g/Tag. Die erhöhte Glucoseausscheidung im Urin führte bei Patienten mit Typ-2-Diabetes zu einer sofortigen Senkung der 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 Körperfetts und einer Reduktion des Körpergewichts einhergeht. Die mit Empagliflozin beobachtete Glucosurie ist mit einer Diurese verbunden, die zu einer anhaltenden und mäßigen Blutdrucksenkung beitragen könnte.

Empagliflozin reduziert zudem die Natrium-Rückresorption und verstärkt den Natriumtransport zum distalen Tubulus. Dies kann Auswirkungen auf verschiedene physiologische Funktionen haben wie z. B.: Erhöhung des tubuloglomerulären Feedbacks, Reduktion des intraglomerulären Drucks, Senkung der Vor- und Nachlast des Herzens, Herabregulation der sympathischen Aktivität, Reduktion der linksventrikulären Wandspannung, wie durch niedrigere NT-proBNP-Werte belegt wird, was zu positiven Effekten auf das kardiale Remodeling, den Füllungsdruck und die diastolische Funktion sowie die Erhaltung der Nierenstruktur und -funktion führen kann. Andere Wirkungen wie ein Anstieg des Hämatokrits, eine Verringerung des Körpergewichts und des Blutdrucks können ebenfalls einen positiven Effekt auf Herz und Nieren haben.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Typ-2-Diabetes mellitus

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

Die blutzuckersenkende Wirksamkeit und die kardiovaskulären Ergebnisse wurden bei insgesamt 14 663 Patienten mit Typ-2-Diabetes beurteilt, die in 12 doppelblinden, placebo- und aktivkontrollierten klinischen Studien behandelt wurden und von denen 9 295 Empagliflozin erhielten (Empagliflozin 10 mg: 4 165 Patienten; Empagliflozin 25 mg: 5 130 Patienten). In fünf Studien betrug die Behandlungsdauer 24 Wochen; in Verlängerungen dieser und anderer Studien wurden die Patienten bis zu 102 Wochen lang mit Empagliflozin behandelt.

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

Monotherapie

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin als Monotherapie wurde bei nicht vorbehandelten Patienten in einer 24-wöchigen doppelblinden, placebo- und aktivkontrollierten Studie untersucht. Die Behandlung mit Empagliflozin führte im Vergleich zu Placebo zu einer statistisch signifikanten ($p < 0{,}0001$) Reduktion des HbA1c (Tabelle 2) sowie zu einer klinisch relevanten Abnahme der NPG.
In einer präspezifizierten Analyse von Patienten (N = 201) mit einem HbA1c-Ausgangswert ≥ 8,5 % führte die Behandlung zu einer Reduktion des HbA1c-Werts gegenüber dem Ausgangswert von -1,44 % für Empagliflozin 10 mg, -1,43 % für Empagliflozin 25 mg, -1,04 % für Sitagliptin und zu einer Zunahme um 0,01 % für Placebo.
In der doppelblinden, placebokontrollierten Verlängerungsperiode dieser Studie blieben die Reduktionen des HbA1c, Körpergewicht und Blutdruck bis Woche 76 bestehen.

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

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

[a] Gesamtkollektiv mit Fortschreibung des letzten verfügbaren Wertes (LOCF) vor Gabe einer zusätzlichen blutzuckersenkenden Bedarfstherapie
[1] für Ausgangswert adjustierter Mittelwert
[2] wegen des sequenziellen konfirmatorischen Testverfahrens nicht für statistische Signifikanz evaluiert
[3] 95 %-KI
[4] LOCF, Werte nach antihypertensiver Bedarfsmedikation zensiert
* p-Wert < 0,0001

Kombinationstherapie

Empagliflozin als Add-on-Therapie zu Metformin, Sulfonylharnstoff, Pioglitazon
Empagliflozin führte als *Add-on*-Therapie zu Metformin, zu Metformin und einem Sulfonylharnstoff oder zu Pioglitazon mit oder ohne Metformin im Vergleich zu Placebo zu einer statistisch signifikanten (p < 0,0001) Abnahme des HbA1c-Werts und des Körpergewichts (Tabelle 3). Zudem führte es im Vergleich zu Placebo zu einer klinischen bedeutsamen Abnahme der NPG sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks.
In der doppelblinden. placebokontrollierten Verlängerungsperiode dieser Studien blieben die Reduktionen von HbA1c, Körpergewicht und Blutdruck bis Woche 76 bestehen.

Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse der placebokontrollierten Studien[a] über 24 Wochen

Add-on-Therapie zu Metformin			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Ausgangswert (Mittelwert)	7,90	7,94	7,86
Änderung gegenüber dem Ausgangswert[1]	-0,13	-0,70	-0,77
Unterschied gegenüber Placebo[1] (97,5%-KI)		-0,57* (-0,72; -0,42)	-0,64* (-0,79; -0,48)
N	184	199	191
Patienten (%) mit HbA1c-Ausgangswert ≥ 7 %, die einen HbA1c-Wert < 7 % erreichten[2]	12,5	37,7	38,7

N	207	217	213
Körpergewicht (kg)			
Ausgangswert (Mittelwert)	79,73	81,59	82,21
Änderung gegenüber dem Ausgangswert[1]	-0,45	-2,08	-2,46
Unterschied gegenüber Placebo[1] (97,5 %-KI)		-1,63* (-2,17; -1,08)	-2,01* (-2,56; -1,46)
N	207	217	213
SBD (mmHg)[2]			
Ausgangswert (Mittelwert)	128,6	129,6	130,0
Änderung gegenüber dem Ausgangswert[1]	-0,4	-4,5	-5,2
Unterschied gegenüber Placebo[1] (95 %-KI)		-4,1* (-6,2; -2,1)	-4,8* (-6,9; -2,7)
Add-on-Therapie zu Metformin und einem Sulfonylharnstoff			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Ausgangswert (Mittelwert)	8,15	8,07	8,10
Änderung gegenüber dem Ausgangswert[1]	-0,17	-0,82	-0,77
Unterschied gegenüber Placebo[1] (97,5 %-KI)		-0,64* (-0,79; -0,49)	-0,59* (-0,74; -0,44)
N	216	209	202
Patienten (%) mit HbA1c-Ausgangswert ≥ 7 %, die einen HbA1c-Wert < 7 % erreichten[2]	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
Körpergewicht (kg)			
Ausgangswert (Mittelwert)	76,23	77,08	77,50
Änderung gegenüber dem Ausgangswert[1]	-0,39	-2,16	-2,39
Unterschied gegenüber Placebo[1] (97,5 %-KI)		-1,76* (-2,25; -1,28)	-1,99* (-2,48; -1,50)
N	225	225	216
SBD (mmHg)[2]			
Ausgangswert (Mittelwert)	128,8	128,7	129,3
Änderung gegenüber dem Ausgangswert[1]	-1,4	-4,1	-3,5
Unterschied gegenüber Placebo[1] (95 %-KI)		-2,7 (-4,6; -0,8)	-2,1 (-4,0; -0,2)
Add-on-Therapie zu Pioglitazon +/- Metformin			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	165	165	168
HbA1c (%)			
Ausgangswert (Mittelwert)	8,16	8,07	8,06
Änderung gegenüber dem Ausgangswert[1]	-0,11	-0,59	-0,72
Unterschied gegenüber Placebo[1] (97,5 %-KI)		-0,48* (-0,69; -0,27)	-0,61* (-0,82; -0,40)
N	155	151	160
Patienten (%) mit HbA1c-Ausgangswert ≥ 7 %, die einen HbA1c-Wert < 7 % erreichten[2]	7,7	24	30
N	165	165	168
Körpergewicht (kg)			
Ausgangswert (Mittelwert)	78,1	77,97	78,93

Änderung gegenüber dem Ausgangswert[1]	0,34	-1,62	-1,47
Unterschied gegenüber Placebo[1] (97,5 %-KI)		-1,95* (-2,64; -1,27)	-1,81* (-2,49; -1,13)
N	165	165	168
SBD (mmHg)[3]			
Ausgangswert (Mittelwert)	125,7	126,5	126
Änderung gegenüber dem Ausgangswert[1]	0,7	-3,1	-4,0
Unterschied gegenüber Placebo[1] (95 %-KI)		-3,9 (-6,23; -1,50)	-4,7 (-7,08; -2,37)

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

In Kombination mit Metformin bei nicht vorbehandelten Patienten
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin bei nicht vorbehandelten Patienten wurde in einer 24-wöchigen Studie mit faktoriellem Design untersucht. Die Behandlung mit Empagliflozin in Kombination mit Metformin (5 mg und 500 mg; 5 mg und 1 000 mg; 12,5 mg und 500 mg sowie 12,5 mg und 1 000 mg jeweils zweimal täglich) führte zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des HbA1c (Tabelle 4) sowie zu einer größeren Abnahme der NPG (im Vergleich zu den Einzelsubstanzen) und des Körpergewichts (im Vergleich zu Metformin).

Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse des Vergleichs von Empagliflozin in Kombination mit Metformin zu den Einzelsubstanzen nach 24 Wochen[a]

	Empagliflozin 10 mg[b]			Empagliflozin 25 mg[b]			Metformin[c]	
	+ Met 1 000 mg[c]	+ Met 2 000 mg[c]	Kein Met	+ Met 1 000 mg[c]	+ Met 2 000 mg[c]	Kein Met	1 000 mg	2 000 mg
N	161	167	169	165	169	163	167	162
HbA1c (%)								
Ausgangswert (Mittelwert)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Änderung gegenüber dem Ausgangswert[1]	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Vergleich vs. Empa (95 %-KI)[1]	-0,63* (-0,86, -0,40)	-0,72* (-0,96, -0,49)		-0,57* (-0,81, -0,34)	-0,72* (-0,95, -0,48)			
Vergleich vs. Met (95 %-KI)[1]	-0,79* (-1,03, -0,56)	-0,33* (-0,56, -0,09)		-0,75* (-0,98, -0,51)	-0,33* (-0,56, -0,10)			

Met = Metformin; Empa = Empagliflozin
[1] für Ausgangswert adjustierter Mittelwert
[a] Die Analysen wurden am Gesamtkollektiv unter Verwendung der beobachteten Fälle durchgeführt
[b] Verabreicht in zwei aufgeteilten gleich großen Dosen pro Tag bei Gabe zusammen mit Metformin
[c] Verabreicht in zwei aufgeteilten gleich großen Dosen pro Tag
* p ≤ 0,0062 für HbA1c

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

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

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

[1] für Ausgangswert adjustierter Mittelwert
[2] nicht für statistische Signifikanz evaluiert; nicht Teil des sequenziellen konfirmatorischen Testverfahrens für die sekundären Endpunkte
[3] Das MMRM-Modell am Gesamtkollektiv (beobachtete Fälle) umfasste HbA1c-Ausgangswert, eGFR-Ausgangswert (MDRD), geographische Region, Visite, Behandlung sowie Interaktion zwischen Visite und Behandlung. Beim Gewicht war das Ausgangsgewicht eingeschlossen.
[4] Das MMRM-Modell umfasste SBD- und HbA1c-Ausgangswert als lineare Kovariate(n) sowie eGFR-Ausgangswert, geographische Region, Behandlung, Visite und Interaktion zwischen Visite und Behandlung als feste Effekte.
[5] Der Placebogruppe randomisiert zugeordnete Patienten erhielten das Placebo plus Linagliptin 5 mg mit Metformin als Hintergrundtherapie.
[6] Patienten, die randomisiert der Gruppe mit Empagliflozin 10 mg bzw. 25 mg zugeordnet wurden, erhielten Empagliflozin 10 mg bzw. 25 mg und Linagliptin 5 mg mit Metformin als Hintergrundtherapie.
* p-Wert < 0,0001

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

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

Tabelle 6: Wirksamkeitsergebnisse in einer aktivkontrollierten Studie zum Vergleich von Empagliflozin und Glimepirid als *Add-on*-Therapie zu Metformin[a] nach 104 Wochen

	Empagliflozin 25 mg	Glimepirid[b]
N	765	780
HbA1c (%)		
Ausgangswert (Mittelwert)	7,92	7,92
Änderung gegenüber dem Ausgangswert[1]	-0,66	-0,55
Unterschied gegenüber Glimepirid[1] (97,5 %-KI)	-0,11* (-0,20; -0,01)	
N	690	715
Patienten (%) mit HbA1c-Ausgangswert ≥ 7 %, die einen HbA1c-Wert < 7 % erreichten[2]	33,6	30,9

N	765	780
Körpergewicht (kg)		
Ausgangswert (Mittelwert)	82,52	83,03
Änderung gegenüber dem Ausgangswert[1]	-3,12	1,34
Unterschied gegenüber Glimepirid[1] (97,5 %-KI)	-4,46** (-4,87; -4,05)	
N	765	780
SBD (mmHg)[2]		
Ausgangswert (Mittelwert)	133,4	133,5
Änderung gegenüber dem Ausgangswert[1]	-3,1	2,5
Unterschied gegenüber Glimepirid[1] (97,5 %-KI)	-5,6** (-7,0; -4,2)	

[a] Gesamtkollektiv mit Fortschreibung des letzten verfügbaren Wertes (LOCF) vor Gabe einer zusätzlichen blutzuckersenkenden Bedarfstherapie
[b] bis zu 4 mg Glimepirid
[1] für Ausgangswert adjustierter Mittelwert
[2] LOCF, Werte nach antihypertensiver Bedarfsmedikation zensiert
* p-Wert < 0,0001 für Nichtunterlegenheit und p-Wert = 0,0153 für Überlegenheit
** p-Wert < 0,0001

Add-on-Therapie zu Insulin
Empagliflozin als Add-on-Therapie zu multiplen täglichen Insulininjektionen
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin als *Add-on*-Therapie zu mehrmals täglich verabreichtem Insulin mit oder ohne begleitende Metformin-Therapie wurde in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit einer Dauer von 52 Wochen untersucht. In den ersten 18 Wochen und den letzten 12 Wochen wurde die Insulindosis stabil gehalten, zwischen Woche 19 und 40 jedoch angepasst, um präprandiale Glucosewerte < 100 mg/dl (5,5 mmol/l) und postprandiale Glucosewerte < 140 mg/dl (7,8 mmol/l) zu erreichen.
Bis zur Woche 18 führte Empagliflozin im Vergleich zu Placebo zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des HbA1c (Tabelle 7).
Nach 52 Wochen führte Empagliflozin im Vergleich zu Placebo zu einer statistisch signifikanten Abnahme des HbA1c sowie zu einer Insulin-Ersparnis. Zudem führte Empagliflozin zu einer Abnahme der NPG und des Körpergewichts.

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

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

Körpergewicht (kg) in Woche 52[2]			
Ausgangswert (Mittelwert)	96,34	96,47	95,37
Änderung gegenüber dem Ausgangswert[1]	0,44	-1,95	-2,04
Unterschied gegenüber Placebo[1] (97,5 %-KI)		-2,39* (-3,54; -1,24)	-2,48* (-3,63; -1,33)

[1] für Ausgangswert adjustierter Mittelwert
[2] Woche 19-40: am Zielwert ausgerichtetes Schema für die Anpassung der Insulin-Dosis, um vordefinierte Glucose-Zielwerte zu erreichen (präprandial < 100 mg/dl (5,5 mmol/l), postprandial < 140 mg/dl (7,8 mmol/l)
* p-Wert < 0,0001
** p-Wert = 0,0003
*** p-Wert = 0,0005
# p-Wert = 0,0040

Empagliflozin als Add-on-Therapie zu Basalinsulin
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin als *Add-on*-Therapie zu Basalinsulin mit oder ohne Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff wurde in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit einer Dauer von 78 Wochen untersucht. In den ersten 18 Wochen wurde die Insulindosis stabil gehalten, in den folgenden 60 Wochen konnte die Dosis angepasst werden, um einen NPG-Wert < 110 mg/dl zu erreichen.
Bis zur Woche 18 führte Empagliflozin zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des HbA1c (Tabelle 8).
Nach 78 Wochen führte Empagliflozin im Vergleich zu Placebo zu einer statistisch signifikanten Abnahme des HbA1c sowie zu einer Insulin-Ersparnis. Zudem führte Empagliflozin zu einer Abnahme von NPG, des Körpergewichts und des Blutdrucks.

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

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

[a] Gesamtkollektiv - Completer mit Fortschreibung des letzten verfügbaren Wertes (LOCF) vor Gabe einer zusätzlichen blutzuckersenkenden Bedarfstherapie
[1] für Ausgangswert adjustierter Mittelwert
* p-Wert < 0,0001
** p-Wert < 0,025

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

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

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg	Placebo	Empagliflozin 25 mg
	eGFR ≥ 60 bis < 90 ml/min/1,73 m²			eGFR ≥ 30 bis < 60 ml/min/1,73 m²	
N	95	98	97	187	187
HbA1c (%)					
Ausgangswert (Mittelwert)	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Änderung gegenüber dem Ausgangswert[1]	0,06	-0,46	-0,63	0,05	-0,37
Unterschied gegenüber Placebo[1] (95 %-KI)		-0,52* (-0,72; -0,32)	-0,68* (-0,88; -0,49)		-0,42* (-0,56; -0,28)
N	89	94	91	178	175
Patienten (%) mit HbA1c-Ausgangswert ≥ 7 %, die einen HbA1c-Wert < 7 % erreichten[2]	6,7	17,0	24,2	7,9	12,0
N	95	98	97	187	187
Körpergewicht (kg)[2]					
Ausgangswert (Mittelwert)	86,00	92,05	88,06	82,49	83,22
Änderung gegenüber dem Ausgangswert[1]	-0,33	-1,76	-2,33	-0,08	-0,98
Unterschied gegenüber Placebo[1] (95 %-KI)		-1,43 (-2,09; -0,77)	-2,00 (-2,66; -1,34)		-0,91 (-1,41; -0,41)
N	95	98	97	187	187
SBD (mmHg)[2]					
Ausgangswert (Mittelwert)	134,69	137,37	133,68	136,38	136,64
Änderung gegenüber dem Ausgangswert[1]	0,65	-2,92	-4,47	0,40	-3,88
Unterschied gegenüber Placebo[1] (95 %-KI)		-3,57 (-6,86; -0,29)	-5,12 (-8,41; -1,82)		-4,28 (-6,88; -1,68)

[a] Gesamtkollektiv mit Fortschreibung des letzten verfügbaren Wertes (LOCF) vor Gabe einer zusätzlichen blutzuckersenkenden Bedarfstherapie
[1] für Ausgangswert adjustierter Mittelwert
[2] wegen des sequenziellen konfirmatorischen Testverfahrens nicht für statistische Signifikanz evaluiert
* $p < 0,0001$

Kardiovaskuläres Outcome
Die doppelblinde, placebokontrollierte EMPA-REG-OUTCOME-Studie verglich gepoolte Dosisstärken von Empagliflozin 10 mg und 25 mg mit Placebo als Ergänzung zur Standardtherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und bestehender kardiovaskulärer Erkrankung. Insgesamt wurden 7 020 Patienten behandelt (Empagliflozin 10 mg: 2 345, Empagliflozin 25 mg: 2 342, Placebo: 2 333) und für eine mediane Dauer von 3,1 Jahren nachbeobachtet. Das Durchschnittsalter betrug 63 Jahre, der mittlere HbA1c-Wert lag bei 8,1 % und 71,5 % waren Männer. Vor Studienbeginn wurden 74 % der Patienten mit Metformin, 48 % mit Insulin und 43 % mit einem Sulfonylharnstoff behandelt. Etwa die Hälfte der Patienten (52,2 %) hatte eine eGFR von 60-90 ml/min/1,73 m^2, 17,8 % von 45-60 ml/min/1,73 m^2 und 7,7 % von 30-45 ml/min/1,73 m^2.

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

Empagliflozin erwies sich gegenüber Placebo bei der Prävention des primären kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt oder nicht tödlichem Schlaganfall überlegen. Die therapeutische Wirkung war vor allem auf eine signifikante Reduktion des kardiovaskulären Todes zurückzuführen, bei nicht signifikanter Veränderung des nicht tödlichen Myo-

kardinfarkts oder des nicht tödlichen Schlaganfalls. Die Reduktion des kardiovaskulären Todes war bei Empagliflozin 10 mg und 25 mg vergleichbar (Abbildung 1) und wurde durch ein längeres Gesamtüberleben bestätigt (Tabelle 10). Die Wirkung von Empagliflozin auf den primären kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt oder nicht tödlichem Schlaganfall war in der EMPA-REG-OUTCOME-Studie weitgehend unabhängig von der Blutzuckerkontrolle oder der Nierenfunktion (eGFR) und im Allgemeinen in allen eGFR-Kategorien bis hinunter zu einer eGFR von 30 ml/min/1,73 m^2 konsistent.

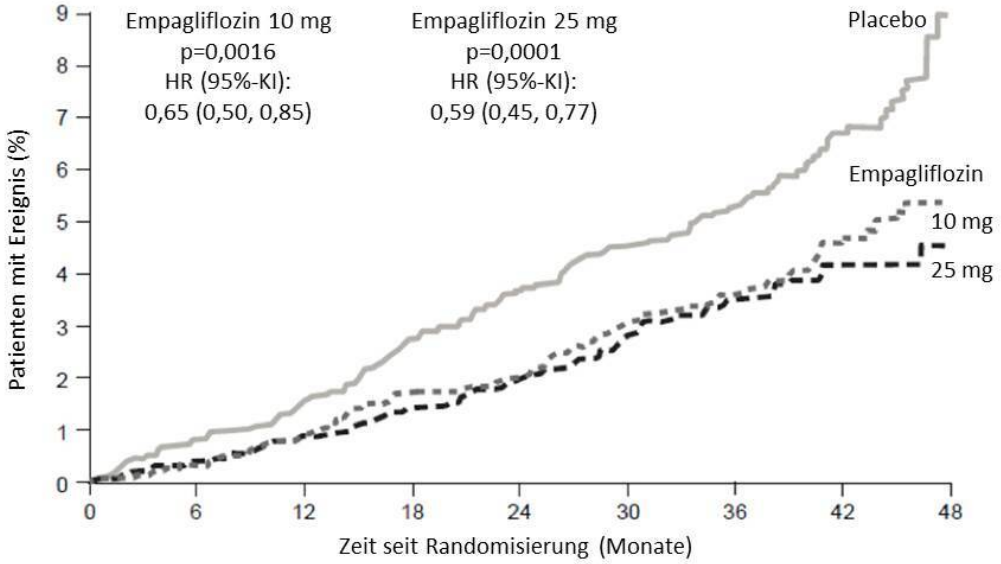
Die Wirksamkeit hinsichtlich der Prävention der kardiovaskulären Mortalität wurde bei Patienten, die Empagliflozin zusammen mit DPP-4-Inhibitoren anwenden, oder bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe nicht abschließend bestätigt, da diese Patientengruppen in der EMPA-REG-OUTCOME-Studie nicht ausreichend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

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

	Placebo	Empagliflozin[b]
N	2 333	4 687
Zeit bis zum ersten Ereignis von kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem MI oder nicht tödlichem Schlaganfall N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Hazard Ratio vs. Placebo (95,02 %-KI)[*]		0,86 (0,74, 0,99)
p-Wert für Überlegenheit		0,0382
Kardiovaskulärer Tod N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Hazard Ratio vs. Placebo (95 %-KI)		0,62 (0,49, 0,77)
p-Wert		< 0,0001
Nicht tödlicher MI N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Hazard Ratio vs. Placebo (95 %-KI)		0,87 (0,70, 1,09)
p-Wert		0,2189
Nicht tödlicher Schlaganfall N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Hazard Ratio vs. Placebo (95 %-KI)		1,24 (0,92, 1,67)
p-Wert		0,1638
Mortalität jeder Ursache N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Hazard Ratio vs. Placebo (95 %-KI)		0,68 (0,57, 0,82)
p-Wert		< 0,0001
Nicht kardiovaskuläre Mortalität N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Hazard Ratio vs. Placebo (95 %-KI)		0,84 (0,60, 1,16)

MI = Myokardinfarkt
[a] Treated Set (TS), d. h. Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienpräparates erhalten haben
[b] Gepoolte Dosisstärken von Empagliflozin 10 mg und 25 mg
[*] Da Daten aus der Studie in eine Zwischenanalyse eingeschlossen wurden, wurde ein zweiseitiges 95,02 %-Konfidenzintervall angegeben, das einem p-Wert von weniger als 0,0498 für Signifikanz entspricht.

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



Anzahl der Patienten									
Empagliflozin 10 mg	2.345	2.327	2.305	2.274	2.055	1.542	1.303	847	201
Empagliflozin 25 mg	2.342	2.324	2.303	2.282	2.073	1.537	1.314	875	213
Placebo	2.333	2.303	2.280	2.243	2.012	1.503	1.281	825	177

Herzinsuffizienz, die eine Hospitalisierung erfordert
In der EMPA-REG-OUTCOME-Studie führte die Behandlung mit Empagliflozin zur Reduktion des Risikos für eine Herzinsuffizienz, die eine Hospitalisierung erfordert, im Vergleich zu Placebo (Empagliflozin 2,7 %; Placebo 4,1 %; HR 0,65, 95 %-KI 0,50, 0,85).

Nephropathie
In der EMPA-REG-OUTCOME-Studie betrug die HR für die Zeit bis zum ersten Nephropathie-Ereignis 0,61 (95 %-KI 0,53, 0,70) für Empagliflozin (12,7 %) vs. Placebo (18,8 %).

Darüber hinaus kam es unter der Behandlung mit Empagliflozin häufiger (HR 1,82, 95 %-KI 1,40, 2,37) zu einer anhaltenden Normo- oder Mikroalbuminurie (49,7 %) bei Patienten mit Makroalbuminurie zu Studienbeginn im Vergleich zu Placebo (28,8 %).

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

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

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

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

Blutdruck

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin wurde in einer 12-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Studie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und Bluthochdruck untersucht, die mit verschiedenen Antidiabetika und bis zu 2 Antihypertensiva behandelt wurden. Die Behandlung mit Empagliflozin einmal täglich führte zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des HbA1c und des mit einem 24-Stunden-Monitoring gemessenen mittleren systolischen und diastolischen Blutdrucks (Tabelle 11). Die Behandlung mit Empagliflozin senkte den SBD und DBD im Sitzen.

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

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) in Woche 12[1]			
Ausgangswert (Mittelwert)	7,90	7,87	7,92
Änderung gegenüber dem Ausgangswert[2]	0,03	-0,59	-0,62
Unterschied gegenüber Placebo[2] (95 %-KI)		-0,62* (-0,72; -0,52)	-0,65* (-0,75; -0,55)
24-Stunden-SBD in Woche 12[3]			
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 12[3]			
Ausgangswert (Mittelwert)	75,16	75,13	74,64
Änderung gegenüber dem Ausgangswert[5]	0,32	-1,04	-1,40
Unterschied gegenüber Placebo[5] (95 %-KI)		-1,36** (-2,15; -0,56)	-1,72* (-2,51; -0,93)

[a] Gesamtkollektiv
[1] LOCF, Werte nach Gabe einer zusätzlichen blutzuckersenkenden Bedarfstherapie zensiert
[2] Mittelwert adjustiert für HbA1c-Ausgangswert, eGFR-Ausgangswert, geographische Region und Anzahl antihypertensiver Arzneimittel
[3] LOCF, Werte nach Gabe einer zusätzlichen blutzuckersenkenden Bedarfstherapie oder Änderung der antihypertensiven Bedarfstherapie zensiert
[4] Mittelwert adjustiert für SBD-Ausgangswert, HbA1c-Ausgangswert, eGFR-Ausgangswert, geographische Region und Anzahl antihypertensiver Arzneimittel
[5] Mittelwert adjustiert für DBD-Ausgangswert, HbA1c-Ausgangswert, eGFR-Ausgangswert, geographische Region und Anzahl antihypertensiver Arzneimittel
* p-Wert < 0,0001
** p-Wert < 0,001

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

Herzinsuffizienz

Empagliflozin bei Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion

Es wurde eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie (EMPEROR-Reduced) mit 3 730 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (New York Heart Association [NYHA] II–IV) und reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF ≤ 40 %) zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin 10 mg einmal täglich als *Add-on* zur Herzinsuffizienz-Standardtherapie durchgeführt. Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum adjudizierten ersten Eintreten von kardiovaskulärem Tod oder einer Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (*hospitalisation for heart failure*, HHF). Auch das Auftreten von adjudizierter HHF (erstmalig und wiederholt) sowie die Rate der Veränderung der eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ gegenüber dem Ausgangswert wurden konfirmatorisch getestet. Bei Studienbeginn bestand die Herzinsuffizienztherapie aus ACE-Inhibitoren/Angiotensin-Rezeptor-Blockern/Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitoren (88,3 %), Betablockern (94,7 %), Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten (71,3 %) und Diuretika (95,0 %).

Insgesamt wurden 1 863 Patienten für die Behandlung mit Empagliflozin 10 mg randomisiert (Placebo: 1 867) und über einen medianen Zeitraum von 15,7 Monaten beobachtet. Die Studienpopulation bestand zu 76,1 % aus Männern und zu 23,9 % aus Frauen

mit einem Durchschnittsalter von 66,8 Jahren (25–94 Jahre); 26,8 % waren 75 Jahre oder älter. 70,5 % der Studienpopulation waren Weiße, 18,0 % Asiaten und 6,9 % Schwarze/Afroamerikaner. Bei der Randomisierung fielen 75,1 % der Patienten in die NYHA-Klasse II, 24,4 % in die Klasse III und 0,5 % in die Klasse IV. Die mittlere LVEF betrug 27,5 %. Bei Baseline lag die mittlere eGFR bei 62,0 ml/min/1,73 m^2 und das mediane Verhältnis von Albumin zu Kreatinin im Urin (*urinary albumin to creatinine ratio*, UACR) bei 22 mg/g. Etwa die Hälfte der Patienten (51,7 %) wies eine eGFR von ≥ 60 ml/min/1,73 m^2 auf, bei 24,1 % der Patienten lag der Wert bei 45 bis < 60 ml/min/1,73 m^2, bei 18,6 % zwischen 30 und < 45 ml/min/1,73 m^2, und 5,3 % der Patienten wiesen eine eGFR von 20 bis < 30 ml/min/1,73 m^2 auf.

Empagliflozin war hinsichtlich der Reduktion des Risikos des zusammengesetzten primären Endpunkts kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz im Vergleich zu Placebo überlegen. Zudem reduzierte Empagliflozin das Risiko des Eintretens einer HHF (erstmalig und wiederholt) sowie die Rate der eGFR-Abnahme jeweils signifikant (Tabelle 12, Abbildung 2).

Tabelle 12: Behandlungseffekt im zusammengesetzten primären Endpunkt, seinen Komponenten und den beiden wichtigsten sekundären Endpunkten, die präspezifiziert konfirmatorisch getestet wurden

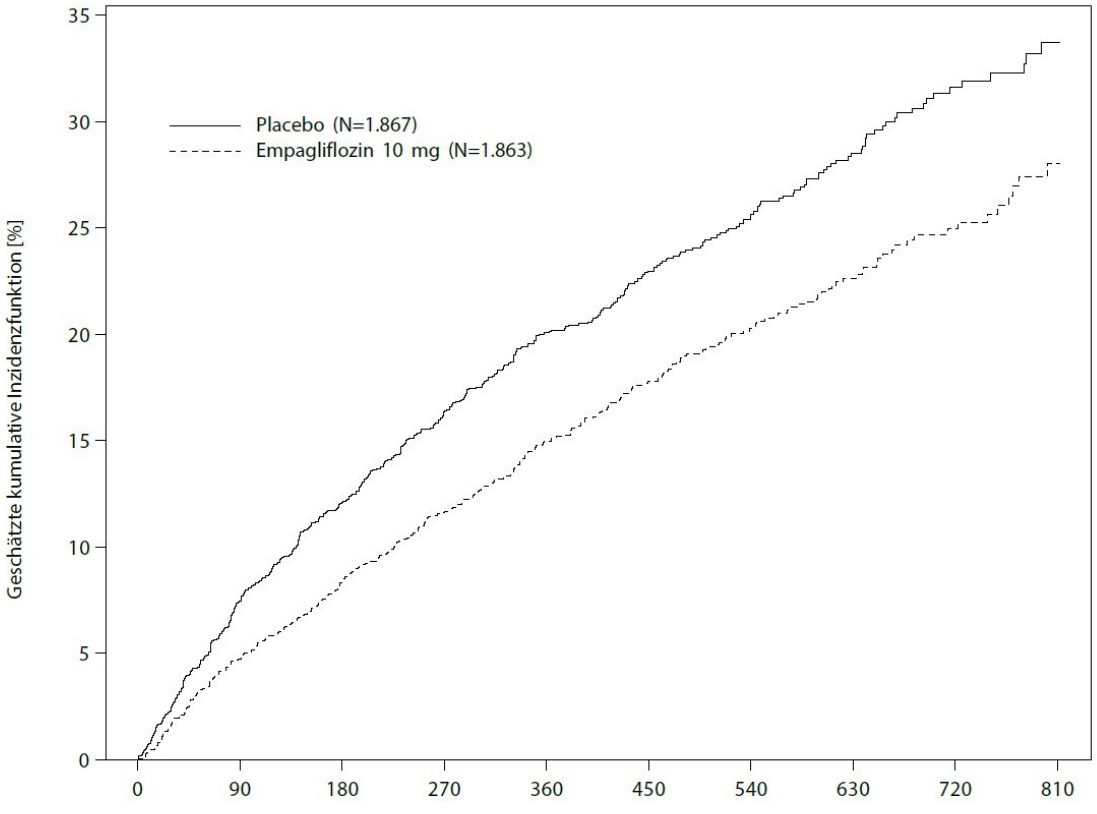
	Placebo	Empagliflozin 10 mg
N	1 867	1 863
Zeit bis zum ersten Ereignis von kardiovaskulärem Tod oder einer HHF, N (%)	462 (24,7)	361 (19,4)
Hazard Ratio vs. Placebo (95 %-KI)*		0,75 (0,65, 0,86)
p-Wert für Überlegenheit		< 0,0001
Kardiovaskulärer Tod, N (%)	202 (10,8)	187 (10,0)
Hazard Ratio vs. Placebo (95 %-KI)		0,92 (0,75, 1,12)
HHF (erstmaliges Eintreten), N (%)	342 (18,3)	246 (13,2)
Hazard Ratio vs. Placebo (95 %-KI)		0,69 (0,59, 0,81)
HHF (erstmalig und wiederholt), N der Ereignisse	553	388
Hazard Ratio vs. Placebo (95 %-KI)*		0,70 (0,58, 0,85)
p-Wert		0,0003
eGFR (CKD-EPI)cr-Veränderungsrate pro Jahr, Rate der Abnahme (ml/min/1,73 m^2/Jahr)**	-2,28	-0,55
Behandlungsunterschied vs. Placebo (95 %-KI)		1,73 (1,10, 2,37)
p-Wert		< 0,0001

HHF = Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equation

* Kardiovaskulärer Tod und HHF-Ereignisse wurden von einem unabhängigen Gremium zur Beurteilung klinischer Ereignisse adjudiziert und basierend auf der randomisierten Gruppe analysiert.

** Die Rate der Veränderung pro Jahr der eGFR wurde basierend auf der behandelten Gruppe (treated set) analysiert. Der Schnittpunkt der Regressionsgeraden mit der y-Achse liegt für Placebo bei -0,95 ml/min/1,73 m^2 und bei -3,02 ml/min/1,73 m^2 für Empagliflozin. Dieser Schnittpunkt repräsentiert die akute Wirkung auf die eGFR zu Therapiebeginn aufgrund des initialen GFR-Dips, während die Rate der Veränderung den langfristigen Effekt abbildet.

Abbildung 2: Zeit bis zum erstmaligen Eintreten eines adjudizierten kardiovaskulären Todes oder einer adjudizierten HHF



Risikopatienten										
Placebo	1867	1715	1612	1345	1108	854	611	410	224	109
Empagliflozin 10 mg	1863	1763	1677	1424	1172	909	645	423	231	101

Die Ergebnisse des kombinierten primären Endpunkts waren im Allgemeinen mit einer Hazard Ratio (HR) unter 1 in den präspezifizierten Subgruppen konsistent, bei Patienten mit Herzinsuffizienz, mit oder ohne Typ-2-Diabetes und mit oder ohne Nierenfunktionsstörung (bis zu einer eGFR von 20 ml/min/1,73 m^2).

Empagliflozin bei Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener Ejektionsfraktion

Es wurde eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie (EMPEROR-Preserved) mit 5 988 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (NYHA II–IV) und erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF > 40 %) zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin 10 mg einmal täglich als *Add-on* zur Standardtherapie durchgeführt. Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum adjudizierten ersten Eintreten von kardiovaskulärem Tod oder einer Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (*hospitalisation for heart failure*, HHF). Auch das Auftreten von adjudizierter HHF (erstmalig und wiederholt) sowie die Rate der Veränderung der eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ gegenüber dem Ausgangswert wurden konfirmatorisch getestet. Bei Studienbeginn bestand die Therapie aus ACE-Inhibitoren/Angiotensin-Rezeptor-Blockern/Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitoren (80,7 %), Betablockern (86,3 %), Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten (37,5 %) und Diuretika (86,2 %).

Insgesamt wurden 2 997 Patienten für die Behandlung mit Empagliflozin 10 mg randomisiert (Placebo: 2 991) und über einen medianen Zeitraum von 26,2 Monaten beobachtet. Die Studienpopulation bestand zu 55,3 % aus Männern und zu 44,7 % aus Frauen mit einem Durchschnittsalter von 71,9 Jahren (22-100 Jahre); 43,0 % waren 75 Jahre oder älter. 75,9 % der Studienpopulation waren Weiße, 13,8 % Asiaten und 4,3 % Schwarze/Afroamerikaner. Bei der Randomisierung fielen 81,5 % der Patienten in die NYHA-Klasse II, 18,1 % in die Klasse III und 0,3 % in die Klasse IV. Die Population in der EMPEROR-Preserved-Studie umfasste Patienten mit einer LVEF < 50 % (33,1 %), mit einer LVEF von 50 bis < 60 % (34,4 %) und mit einer LVEF von ≥ 60 % (32,5 %). Bei Baseline lag die mittlere eGFR bei 60,6 ml/min/1,73 m^2 und das mediane Verhältnis von Albumin zu Kreatinin im Urin (*urinary albumin to creatinine ratio*, UACR) bei 21 mg/g. Etwa die Hälfte der Patienten (50,1 %) wies eine eGFR von ≥ 60 ml/min/1,73 m^2 auf, bei 26,1 % der Patienten lag der Wert bei 45 bis < 60 ml/min/1,73 m^2, bei 18,6 % zwischen 30 und < 45 ml/min/1,73 m^2, und 4,9 % der Patienten wiesen eine eGFR von 20 bis < 30 ml/min/1,73 m^2 auf.

Empagliflozin war hinsichtlich der Reduktion des Risikos des zusammengesetzten primären Endpunkts kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz im Vergleich zu Placebo überlegen. Zudem reduzierte Empagliflozin das Risiko des Eintretens einer HHF (erstmalig und wiederholt) sowie die Rate der eGFR-Abnahme jeweils signifikant (Tabelle 13, Abbildung 3).

Tabelle 13: Behandlungseffekt im zusammengesetzten primären Endpunkt, seinen Komponenten und den beiden wichtigsten sekundären Endpunkten, die präspezifiziert konfirmatorisch getestet wurden

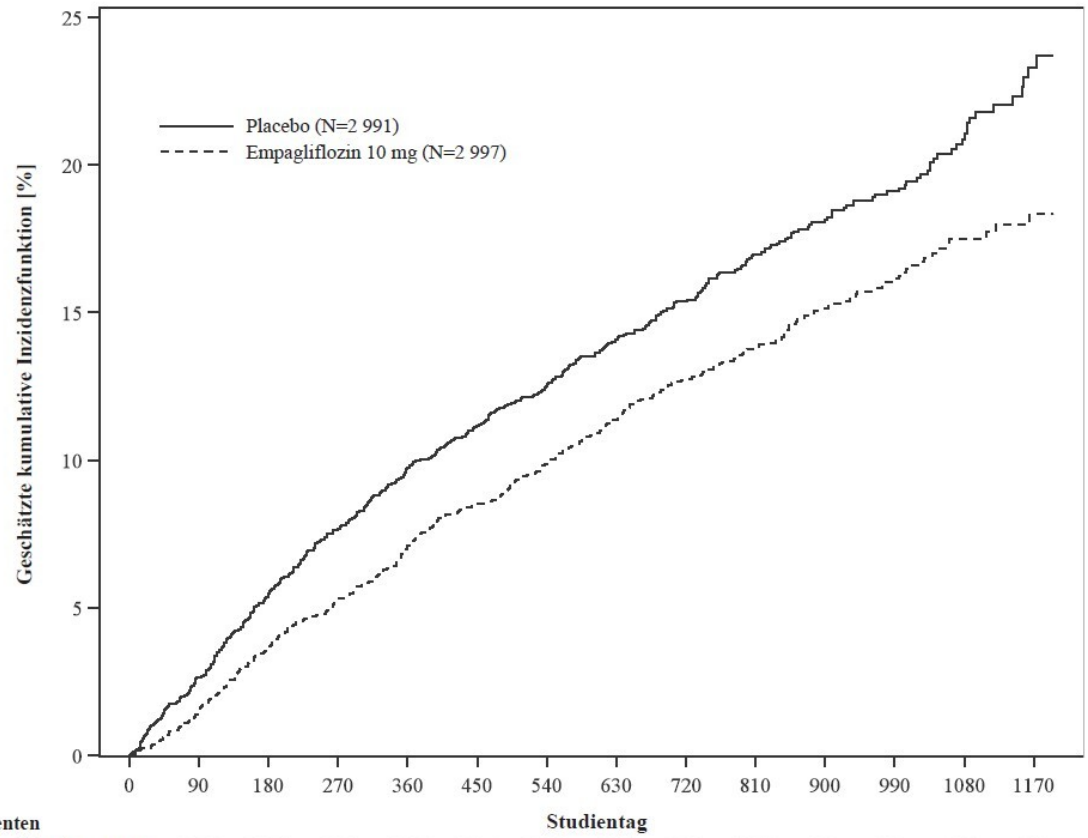
	Placebo	Empagliflozin 10 mg
N	2 991	2 997
Zeit bis zum ersten Ereignis von kardiovaskulärem Tod oder einer HHF, N (%)	511 (17,1)	415 (13,8)
Hazard Ratio vs. Placebo (95 %-KI)*		0,79 (0,69, 0,90)
p-Wert für Überlegenheit		0,0003
Kardiovaskulärer Tod, N (%)	244 (8,2)	219 (7,3)
Hazard Ratio vs. Placebo (95 %-KI)		0,91 (0,76, 1,09)
HHF (erstmaliges Eintreten), N (%)	352 (11,8)	259 (8,6)
Hazard Ratio vs. Placebo (95 %-KI)		0,71 (0,60, 0,83)
HHF (erstmalig und wiederholt), N der Ereignisse	541	407
Hazard Ratio vs. Placebo (95 %-KI)*		0,73 (0,61, 0,88)
p-Wert		0,0009
eGFR (CKD-EPI)cr-Veränderungsrate pro Jahr, Rate der Abnahme (ml/min/1,73 m^2/Jahr)**	-2,62	-1,25
Behandlungsunterschied vs. Placebo (95 %-KI)		1,36 (1,06, 1,66)
p-Wert		< 0,0001

HHF = Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equation

* Kardiovaskulärer Tod und HHF-Ereignisse wurden von einem unabhängigen Gremium zur Beurteilung klinischer Ereignisse adjudiziert und basierend auf der randomisierten Gruppe analysiert.

** Die Rate der Veränderung pro Jahr der eGFR wurde basierend auf der behandelten Gruppe (treated set) analysiert. Der Schnittpunkt der Regressionsgeraden mit der y-Achse liegt für Placebo bei -0,18 ml/min/1,73 m^2 und bei -3,02 ml/min/1,73 m^2 für Empagliflozin. Dieser Schnittpunkt repräsentiert die akute Wirkung auf die eGFR zu Therapiebeginn aufgrund des initialen eGFR-Dips, während die Rate der Veränderung den langfristigen Effekt abbildet.

Abbildung 3: Zeit bis zum erstmaligen Eintreten eines adjudizierten kardiovaskulären Todes oder einer adjudizierten HHF



Risikopatienten														
Placebo	2991	2888	2786	2706	2627	2424	2066	1821	1534	1278	961	681	400	187
Empagliflozin 10 mg	2997	2928	2843	2780	2708	2491	2134	1858	1578	1332	1005	709	402	192

Die Ergebnisse des kombinierten primären Endpunkts waren in jeder der präspezifizierten Subgruppen konsistent, die z. B. nach LVEF, Diabetesstatus oder Nierenfunktion (bis zu einer eGFR von 20 ml/min/1,73 m^2) eingeteilt waren.

Chronische Niereninsuffizienz

Es wurde eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit Empagliflozin 10 mg einmal täglich (EMPA-KIDNEY) an 6 609 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (eGFR ≥ 20 bis < 45 ml/min/1,73 m^2; oder eGFR ≥ 45 bis < 90 ml/min/1,73 m^2 mit einem Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis (UACR) ≥ 200 mg/g) durchgeführt, um die kardio-renalen Effekte zusätzlich zur Standardtherapie zu untersuchen. Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum erstmaligen Eintreten einer Progression der Niereninsuffizienz (anhaltende Abnahme der eGFR um ≥ 40 % ab Randomisierung, dauerhaft eGFR < 10 ml/min/1,73 m^2, terminale Niereninsuffizienz oder Tod renaler Ursache) oder bis zum kardiovaskulären Tod. Das erstmalige Eintreten einer Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärer Tod, Gesamthospitalisierung (erstmalig und wiederholt) und die Gesamtmortalität wurden konfirmatorisch getestet. Die Baseline-Therapie umfasste die angemessene Anwendung eines RAS-Hemmers (85,2 % ACE-Inhibitor oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker).

Insgesamt wurden 3 304 Patienten für die Behandlung mit Empagliflozin 10 mg randomisiert (Placebo: 3 305) und über einen medianen Zeitraum von 24,3 Monaten beobachtet. Die Studienpopulation bestand zu 66,8 % aus Männern und zu 33,2 % aus Frauen mit einem Durchschnittsalter von 63,3 Jahren (18-94 Jahre); 23,0 % waren 75 Jahre oder älter. 58,4 % der Studienpopulation waren Weiße, 36,2 % Asiaten und 4,0 % Schwarze/Afroamerikaner.

Bei Baseline lag die mittlere eGFR bei 37,3 ml/min/1,73 m^2, 21,2 % der Patienten hatten eine eGFR von ≥ 45 ml/min/1,73 m^2, 44,3 % von 30 bis < 45 ml/min/1,73 m^2 und 34,5 % von < 30 ml/min/1,73 m^2, darunter 254 Patienten mit einer eGFR < 20 ml/min/1,73 m^2. Das mediane UACR betrug 329 mg/g, 20,1 % der Patienten hatten ein UACR < 30 mg/g, 28,2 % ein UACR von 30 bis ≤ 300 mg/g und 51,7 % ein UACR > 300 mg/g; 41,1 % der Patienten hatten ein UACR von < 200 mg/g. Die Hauptursachen einer chronischen Niereninsuffizienz waren diabetische Nephropathie/diabetische Niereninsuffizienz (31 %), glomeruläre Erkrankung (25 %), hypertensive/renovaskuläre Erkrankung (22 %) und andere/unbekannte Ursachen (22 %).

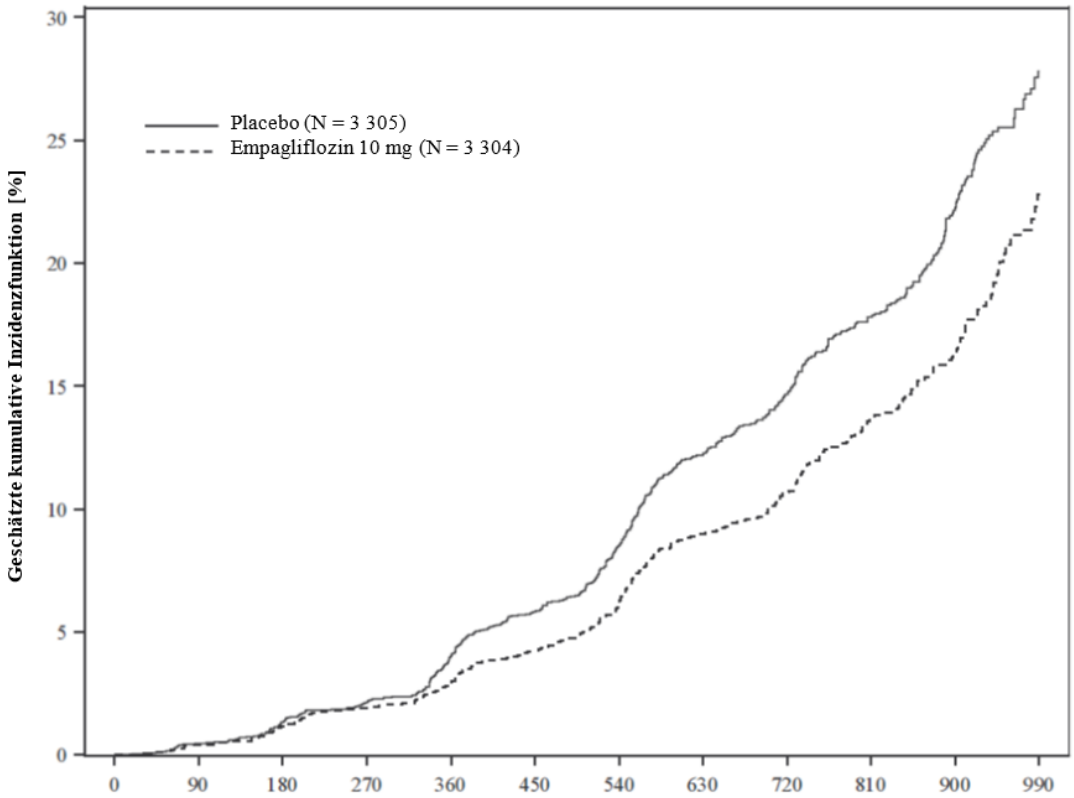
Empagliflozin war hinsichtlich der Reduktion des Risikos des zusammengesetzten primären Endpunkts der Progression der Niereninsuffizienz oder des kardiovaskulären Todes im Vergleich zu Placebo überlegen (siehe Tabelle 14). Zudem reduzierte Empagliflozin das Gesamthospitalisierungsrisiko (erste und wiederholte Hospitalisierung) signifikant.

Tabelle 14: Behandlungseffekt im zusammengesetzten primären Endpunkt und den wichtigsten sekundären Endpunkten, die präspezifiziert konfirmatorisch getestet wurden, und seinen Komponenten

	Placebo	Empagliflozin 10 mg
N	3 305	3 304
Zeit bis zum erstmaligen Eintreten einer Progression der Niereninsuffizienz (anhaltend ≥ 40 % eGFR-Abnahme ab Randomisierung, anhaltend eGFR < 10 ml/min/1,73 m^2, terminale Niereninsuffizienz* (ESKD), oder Tod renaler Ursache) oder bis zum kardiovaskulären Tod, N (%)	558 (16,9)	432 (13,1)
Hazard Ratio vs. Placebo (99,83 %-KI)		0,72 (0,59; 0,89)
p–Wert für Überlegenheit		< 0,0001
Anhaltend ≥ 40 % eGFR-Abnahme ab Randomisierung, N (%)	474 (14,3)	359 (10,9)
Hazard Ratio vs. Placebo (95 %-KI)		0,70 (0,61; 0,81)
p-Wert		< 0,0001
ESKD*oder anhaltend eGFR < 10 ml/min/1,73 m^2, N (%)	221 (6,7)	157 (4,8)
Hazard Ratio vs. Placebo (95 %-KI)		0,69 (0,56; 0,84)
p-Wert		0,0003
Tod renaler Ursache, N (%)**	4 (0,1)	4 (0,1)
Hazard Ratio vs. Placebo (95 %-KI)		
p-Wert		
Kardiovaskulärer Tod, N (%)	69 (2,1)	59 (1,8)
Hazard Ratio vs. Placebo (95 %-KI)		0,84 (0,60; 1,19)
p-Wert		0,3366
ESKD oder kardiovaskulärer Tod, N (%)#	217 (6,6)	163 (4,9)
Hazard Ratio vs. Placebo (95 %-KI)		0,73 (0,59; 0,89)
p-Wert		0,0023
Auftreten Gesamthospitalisierung (erstmalig und wiederholt), N der Ereignisse	1 895	1 611
Hazard Ratio vs. Placebo (99,03 %-KI)		0,86 (0,75; 0,98)
p-Wert		0,0025

HHF = Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
* Terminale Niereninsuffizienz (ESKD) ist definiert als Beginn einer Dialysebehandlung oder Erhalt einer Nierentransplantation.
** Es gab zu wenige Todesfälle renaler Ursache, um eine aussagekräftige Hazard Ratio zu berechnen.
# Vordefiniert als eines der beiden Abbruchkriterien in der vorab geplanten Zwischenanalyse.

Abbildung 4: Zeit bis zum erstmaligen Eintreten einer Progression der Niereninsuffizienz oder eines adjudizierten kardiovaskulären Todes; geschätzte kumulative Inzidenz

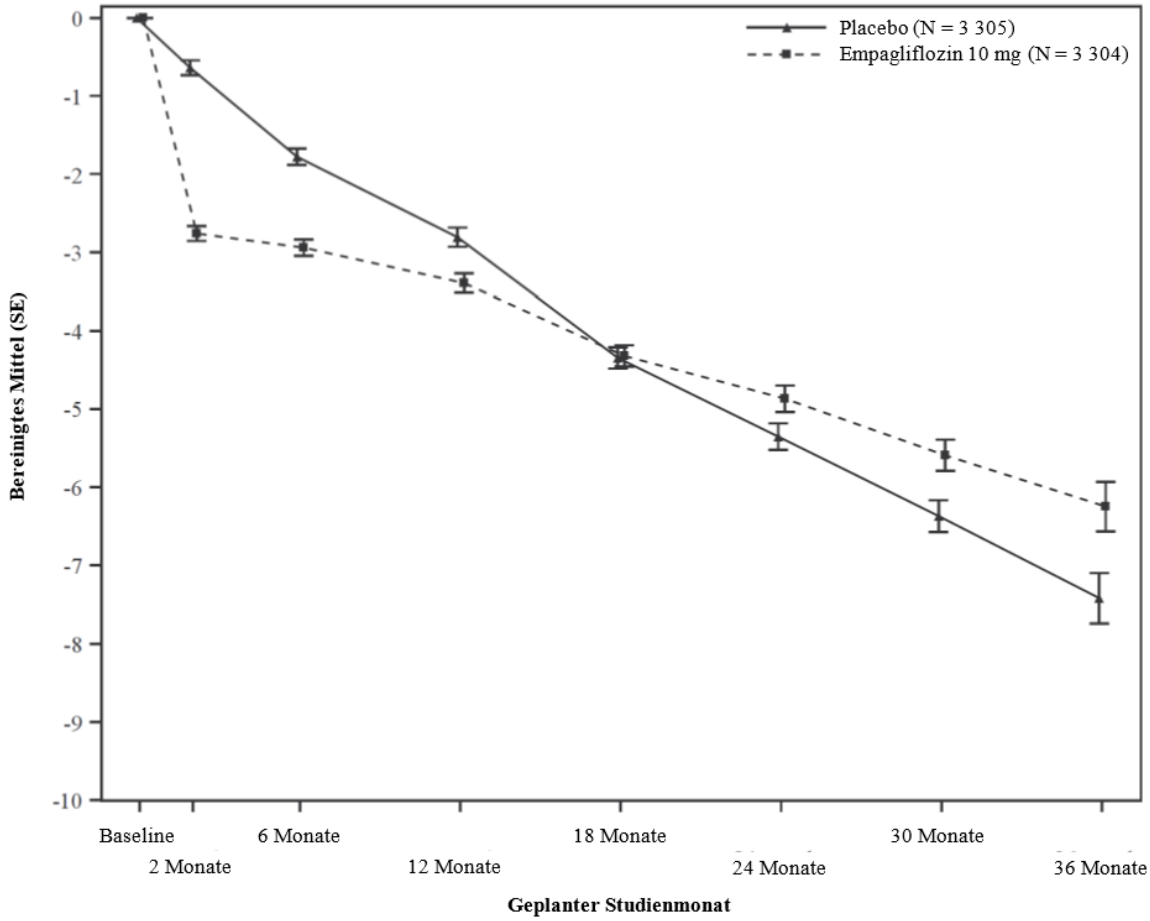


Risikopatienten												
Placebo	3305	3290	3256	3220	3146	2885	2361	1804	1562	1203	681	283
Empagliflozin 10 mg	3304	3289	3256	3220	3176	2926	2398	1851	1610	1255	726	295

Die Ergebnisse des kombinierten primären Endpunkts waren in den präspezifizierten Subgruppen im Allgemeinen konsistent, einschließlich der eGFR-Kategorien, der zugrundeliegenden Ursache der Niereninsuffizienz, des Diabetesstatus oder der Hintergrundbehandlung mit RAS-Hemmern. Der Nutzen der Behandlung war bei Patienten mit höheren Albuminurie-Werten deutlicher zu erkennen.

Während der Behandlung verlief die eGFR-Abnahme im Studienverlauf in der Empagliflozin-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe langsamer (siehe Abbildung 5). Empagliflozin verlangsamte die jährliche Rate der eGFR-Abnahme im Vergleich zu Placebo um 1,37 ml/min/1,73 m^2/Jahr (95 %-KI: 1,16; 1,59), basierend auf einer präspezifizierten Analyse aller eGFR-Messungen, die vom 2-Monats-Besuchstermin bis zur letzten Nachuntersuchung durchgeführt wurden. Bei den mit Empagliflozin behandelten Patienten kam es zu einem anfänglichen Abfall der eGFR, wobei der Wert nach dem Absetzen der Behandlung wieder Richtung Ausgangsniveau anstieg, wie in mehreren Empagliflozin-Studien gezeigt wurde. Dies stützt die Annahme, dass bei der anfänglichen Wirkung von Empagliflozin auf die eGFR hämodynamische Veränderungen eine Rolle spielen.

Abbildung 5: Veränderung der eGFR im Studienverlauf*



*MMRM-Ergebnisse für eGFR (CKD-EPI) (ml/min/1,73 m^2) im Studienverlauf – randomisierte Gruppe (randomised set).

Kinder und Jugendliche

Typ-2-Diabetes mellitus

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin (10 mg mit möglicher Dosiserhöhung auf 25 mg) und Linagliptin (5 mg) einmal täglich wurden bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus in einer placebokontrollierten Studie (DINAMO) über 26 Wochen untersucht, an die sich eine Nachbeobachtungsphase zur Arzneimittelsicherheit bis zu 52 Wochen anschloss. Hintergrundtherapien als Ergänzung zu Diät und Bewegung waren Metformin (51 %), eine Kombination aus Metformin und Insulin (40,1 %), Insulin (3,2 %) oder keine (5,7 %).

Die adjustierte mittlere Veränderung des HbA1c-Werts zwischen Empagliflozin (N = 52) und Placebo (N = 53) von -0,84 % in Woche 26 war klinisch relevant und statistisch signifikant (95 %-KI: -1,50; -0,19; p = 0,0116). Darüber hinaus führte die Behandlung mit Empagliflozin im Vergleich zu Placebo zu einer klinisch relevanten adjustierten mittleren Veränderung der NPG von -35,2 mg/dl (95 %-KI: -58,6; -11,7) (-1,95 mmol/l [-3,25; -0,65]).

Herzinsuffizienz und chronische Niereninsuffizienz

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Jardiance eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in Herzinsuffizienz und bei der Behandlung von chronischer Niereninsuffizienz gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Pharmakokinetik von Empagliflozin wurde im Rahmen von Untersuchungen an gesunden Probanden sowie an Patienten mit Typ-2-Diabetes umfassend charakterisiert. Nach oraler Gabe wurde Empagliflozin schnell resorbiert und die medianen Plasmaspitzenkonzentrationen (t_{max}) wurden 1,5 Stunden nach Einnahme erreicht. Danach nahmen die Plasmakonzentrationen nach einem biphasischen Muster mit einer schnellen Verteilungsphase und einer relativ langsamen terminalen Phase ab. Die mittlere Plasma-AUC im *Steady State* betrug mit Empagliflozin 10 mg einmal täglich 1 870 nmol/l x h und die C_{max} 259 nmol/l und mit Empagliflozin 25 mg einmal täglich 4 740 nmol/l x h bzw. 687 nmol/l. Die systemische Exposition gegenüber Empagliflozin nahm dosisproportional zu. Die pharmakokinetischen Parameter von Empagliflozin nach Einzelgabe und im *Steady State* waren ähnlich,

was auf eine zeitlich lineare Pharmakokinetik schließen lässt. Zwischen gesunden Probanden und Patienten mit Typ-2-Diabetes bestanden keine klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Empagliflozin.

Die Anwendung von Empagliflozin 25 mg nach Einnahme einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit führte zu einer etwas geringeren Exposition; im Vergleich zur Einnahme in nüchternem Zustand nahm die AUC um ca. 16 % und die C_{max} um ca. 37 % ab. Die beobachtete Wirkung der Nahrungsaufnahme auf die Pharmakokinetik von Empagliflozin wurde nicht als klinisch relevant angesehen. Empagliflozin kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Verteilung

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

Biotransformation

In Humanplasma wurden keine wesentlichen Metaboliten von Empagliflozin nachgewiesen. Die häufigsten Metaboliten waren drei Glucuronid-Konjugate (2-, 3- und 6-O-Glucuronid). Die systemische Exposition gegenüber jedem Metaboliten betrug weniger als 10 % der gesamten Substanzmenge. *In-vitro*-Studien lassen darauf schließen, dass die primäre Metabolisierung von Empagliflozin beim Menschen über eine Glucuronidierung durch die Uridin-5'-Diphospho-Glucuronosyltransferasen UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 und UGT1A9 erfolgt.

Elimination

Die apparente terminale Eliminationshalbwertszeit von Empagliflozin betrug basierend auf einer populationspharmakokinetischen Auswertung 12,4 Stunden und die apparente Clearance nach oraler Gabe 10,6 l/Stunde. Die interindividuelle und residuale Variabilität der Clearance von Empagliflozin nach oraler Gabe betrug 39,1 % bzw. 35,8 %. Bei einmal täglicher Einnahme wurden die *Steady-State*-Plasmakonzentrationen von Empagliflozin mit der fünften Dosis erreicht. Entsprechend der Halbwertszeit wurde im *Steady State* im Hinblick auf die Plasma-AUC eine Akkumulation von bis zu 22 % beobachtet. Nach oraler Gabe von [^{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^2) und bei Patienten mit Niereninsuffizienz/terminaler Niereninsuffizienz (ESKD) 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/ESKD 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.

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Body-Mass-Index

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

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^2 geschätzt um 13,5 % höher als bei nichtasiatischen Patienten mit einem BMI von 25 kg/m^2.

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

In einer pädiatrischen Studie der Phase 1 wurden die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik von Empagliflozin (5 mg, 10 mg und 25 mg) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 10 bis < 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes-mellitus untersucht. Das beobachtete pharmakokinetische und pharmakodynamische Ansprechen entsprach dem bei erwachsenen Patienten.

In einer pädiatrischen Studie der Phase 3 wurden die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik (Veränderung des HbA1c-Werts gegenüber dem Ausgangswert) von Empagliflozin 10 mg mit möglicher Dosiserhöhung auf 25 mg bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Typ-2-Diabetes-mellitus untersucht. Der beobachtete Zusammenhang zwischen Exposition und Ansprechen war zwischen Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen insgesamt vergleichbar. Die orale Gabe von Empagliflozin führte zu einer Exposition in dem bei erwachsenen Patienten beobachteten Bereich.
Der beobachtete geometrische Mittelwert der Talkonzentrationen und der geometrische Mittelwert der Konzentrationen 1,5 Stunden nach der Gabe im *Steady-State* betrugen 26,6 nmol/l bzw. 308 nmol/l für Empagliflozin 10 mg einmal täglich und 67,0 nmol/l bzw. 525 nmol/l für Empagliflozin 25 mg einmal täglich.

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 Tumorinzidenz, 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 Tumorinzidenz. Bei männlichen Mäusen induzierte Empagliflozin Nierentumoren bei einer Dosis von 1 000 mg/kg/Tag, aber nicht bei einer Dosis von 300 mg/kg/Tag, die dem ca. 11-Fachen der maximalen klinischen Exposition gegenüber Empagliflozin entspricht. Der diesen Tumoren zugrundeliegende Wirkmechanismus hängt mit der natürlichen Prädisposition der männlichen Maus für Nierenerkrankungen und mit einem Stoffwechselweg zusammen, der nicht auf den Menschen übertragbar ist. Die Nierentumoren bei der männlichen Maus werden für den Menschen als nicht relevant angesehen.

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Hyprolose
Croscarmellose-Natrium

Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

Tablettenüberzug

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Talkum
Macrogol (400)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (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-Einzeldosis-Blisterpackungen.
Packungsgrößen mit 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 und 100 x 1 Filmtablette.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Jardiance 10 mg Filmtabletten
EU/1/14/930/010
EU/1/14/930/011
EU/1/14/930/012
EU/1/14/930/013
EU/1/14/930/014
EU/1/14/930/015
EU/1/14/930/016
EU/1/14/930/017
EU/1/14/930/018

Jardiance 25 mg Filmtabletten
EU/1/14/930/001
EU/1/14/930/002
EU/1/14/930/003
EU/1/14/930/004
EU/1/14/930/005
EU/1/14/930/006
EU/1/14/930/007
EU/1/14/930/008
EU/1/14/930/009

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. Mai 2014
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. Februar 2019

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2025

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