

# Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

## Jardiance® (Empagliflozin)▼<sup>1</sup>

### Zugelassene Indikation

Jardiance® ist zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zugelassen als

- Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird,
- Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker zusammen mit Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren.

### Bewertung

Jardiance® (Empagliflozin) ist der dritte zugelassene SGLT-2-Inhibitor. In den Zulassungsstudien senkte es HbA<sub>1c</sub>, Gewicht und Blutdruck stärker als Placebo. Ob sich diese Effekte im eigentlichen Therapieziel, der Verringerung diabetischer Folgekomplikationen, niederschlagen, ist offen.

Die vergleichende Wirksamkeit mit anderen oralen Antidiabetika ist nicht befriedigend untersucht. Die verfügbaren Daten legen nahe, dass Empagliflozin in der HbA<sub>1c</sub>-Senkung Metformin unterlegen, Sitagliptin und Glimepirid in etwa ebenbürtig ist.

Empagliflozin bewirkt eine osmotische Diurese und Glukosurie. Dies kann zu Volumenmangel und urogenitalen Infektionen führen, von denen ältere Patienten besonders betroffen sind. Mit abnehmender Nierenfunktion erhöhen sich die Risiken von Empagliflozin, während die Wirksamkeit abnimmt.

In der Monotherapie kommt Empagliflozin gemäß Zulassung nur in Frage, wenn Metformin nicht vertragen wird. Aber auch als Add-on erscheint sein Einsatz allenfalls nachrangig, bei normaler Nierenfunktion, gerechtfertigt.

### Pharmakologie und klinische Studien

Empagliflozin ist ein Inhibitor des Natrium-Glukose-Cotransporters 2 (SGLT-2), der in den proximalen Nierentubuli den Großteil der filtrierten Glukose reabsorbiert. Damit verringert Empagliflozin die Rückresorption von Glukose, steigert so deren renale Ausscheidung und verringert ihre Plasmaglukosekonzentration.

Für die Zulassung wurden vier **doppelblinde randomisierte, kontrollierte Studien** (RCT) an knapp 3000 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 vorgelegt. Sie prüften die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin 10 mg und 25 mg im Vergleich mit Placebo. **Primärer Endpunkt** war die **Veränderung des HbA<sub>1c</sub> nach 24 Wochen**. Unter den sekundären Endpunkten waren Körpergewicht und Blutdruck. Die Studien unterschieden sich hinsichtlich der antidiabetischen Kommedikation. Sowohl in den einzelnen Studien als auch in den gepoolten Daten zeigte **Empagliflozin eine bessere Wirksamkeit als Placebo** (siehe Tabelle 1). Die Behandlung mit Empagliflozin ging mit einem **Gewichtsverlust** von 1,8 bzw. 2,0 kg im Vergleich mit Placebo einher und führte zu einer gewissen **Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdrucks**. Der diuretische Effekt kann jedoch gleichzeitig mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen eines Volumenmangels verbunden sein. Es liegen **keine Daten** zur Wirkung von Empagliflozin auf **diabetische Folgekomplikationen vor**.

<sup>1</sup> Dieses Arzneimittel unterliegt einer [zusätzlichen Überwachung](#). Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Nur zwei von insgesamt zehn doppelblinden Studien untersuchten Empagliflozin im Vergleich zu anderen Antidiabetika (siehe Tabelle 2).

Das Studiendesign von EMPA-REG Mono verglich primär Empagliflozin mit Placebo hinsichtlich der Senkung des HbA<sub>1c</sub>. In einer explorativen Analyse war der Behandlungseffekt unter Empagliflozin 10 mg und 25 mg mit dem von **Sitagliptin 100 mg vergleichbar**.

In Studie EMPA-REG H2H-SU wurde Empagliflozin in der Höchstdosis eingesetzt, nicht aber die Vergleichssubstanz Glimepirid (mittlere Studiendosis 2,71 mg). Die HbA<sub>1c</sub>-Senkung unter Empagliflozin fiel numerisch größer aus als unter **Glimepirid**. Jedoch kann auf Grundlage dieser Daten nur von einer **vergleichbaren Wirksamkeit** ausgegangen werden, da der Behandlungseffekt von Glimepirid ggf. unterschätzt wurde.

Ein **Vergleich von Empagliflozin mit Metformin fehlt**. Diesbezüglich liegen nur die Ergebnisse einer Dosisfindungsstudie (Studie 1245.9) vor, die für einen größeren Behandlungseffekt von Metformin sprechen. Empagliflozin darf in der Monotherapie erst dann eingesetzt werden, **wenn Metformin nicht vertragen** wird oder kontraindiziert ist. Sollte eine Herzinsuffizienz der Grund für eine Kontraindikation gegenüber Metformin sein, **fehlen** für Empagliflozin entsprechende **Studiendaten an Patienten im NYHA Stadium III–IV**. Liegt eine Niereninsuffizienz vor, ist aber auch **Empagliflozin nur** dann geeignet, wenn die **eGFR mindestens 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>** beträgt, da die Wirksamkeit bei niereninsuffizienten Patienten abnimmt und Risiken zunehmen.

Wie bereits von den übrigen SGLT-2-Inhibitoren bekannt, treten als unerwünschte Wirkungen infolge der osmotischen Diurese/Glukosurie **urogenitale Infektionen** und Nebenwirkungen eines **Volumenmangels** auf. Das **CHMP rät daher vom Einsatz** von Empagliflozin **bei Patienten > 75 Jahre ab**. Ebenso erhöht Empagliflozin im Falle einer bestehenden Therapie mit Insulinen oder einem Sulfonylharnstoff (SH) das Hypoglykämierisiko deutlich. Zum Zeitpunkt der Zulassung kann das Schadenspotenzial von Empagliflozin noch nicht umfassend beurteilt werden, da Studiendaten zu kardiovaskulären Sicherheit (Studie 1245.25) noch nicht vorliegen.

Tabelle 1: Ergebnisse für den primären Endpunkt aus den Zulassungsstudien mit Empagliflozin (gepoolte Daten)

Studie	Intervention (in mg) (24 Wochen)	Kontrolle	HbA <sub>1c</sub> change to baseline (gepoolt) <b>Empa vs. Kontrolle</b>
1245.20 (n = 899) EMPA-REG Mono	Empa 10	Placebo	Empa 10: -0,70 %* Empa 25: -0,76 %*
	Empa 25		
	Sita 100		
1245.23 (n = 666) EMPA-REG METSU	Empa 10 + Met	Placebo + Met	
	Empa 25 + Met		
1245.23 (n = 637) EMPA-REG Met	Empa 10 + Met + SH	Placebo + Met + SH	
	Empa 25 + Met + SH		
1245.19 (n = 498) EMPA-REG Pio	Empa 10 + Pio	Placebo + Pio	
	Empa 25 + Pio		

Empa = Empagliflozin, Met = Metformin, SH = Sulfonylharnstoff, Pio = Pioglitazon

\*Konfidenzintervalle werden im EPAR nicht angegeben

Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

Postfach 12 08 64  
10598 Berlin

Telefon 030 400456-500  
Telefax 030 400456-555

sekretariat@akdae.de  
www.akdae.de

Tabelle 2: Ergebnisse für den primären Endpunkt aus den verfügbaren doppelblinden RCT mit aktiver Kontrolle

Studie	Intervention (in mg)	Kontrolle (in mg)	Dauer	HbA <sub>1c</sub> change to baseline Intervention vs. Kontrolle
1245.20 (n = 899) EMPA-REG Mono	Empa 10	Placebo	24 Wochen	-0,74 % (-0,90 bis -0,57)
	Empa 25			-0,85 % (-1,01 bis -0,69)
	Sita 100			-0,73 % (-0,88 bis -0,59)
1245.28 (n = 1545) EMPA-REG H2H-SU	Empa 25 + Met	-	104 Wochen	-0,73 %* nach 52 Wochen
	Glim 1-4 + Met			-0,66 %* nach 52 Wochen

\*Interimsanalyse

### Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

**Sehr häufig** ( $\geq 1/10$ ): Hypoglykämie bei Anwendung in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin.

**Häufig** ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): vaginale Monoliasis, Vulvovaginitis, Balanitis und andere genitale Infektionen, Harnwegsinfektionen, generalisierter Pruritus, verstärkte Harnausscheidung.

**Gelegentlich** ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): Volumenmangel, Dysurie.

### Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

#### Kontraindikation:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen seiner Bestandteile.

#### Interaktionen:

- Der diuretische Effekt von Thiazid- und Schleifendiuretika kann verstärkt werden (erhöhtes Risiko für Dehydrierung und Hypotonie).
- Insuline und z. B. Sulfonylharnstoffe können das Risiko einer Hypoglykämie erhöhen. Daher kann eine niedrigere Dosis des Insulins oder des insulintropen Wirkstoffs erforderlich sein. Hypoglykämien treten meist in den ersten Wochen nach Therapiebeginn auf. Deshalb sollten bei Beginn einer Therapie mit Empagliflozin in Kombination mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen kürzere ärztliche Kontrollintervalle in Erwägung gezogen werden.

#### Warnhinweise:

- Eine (regelmäßige) Kontrolle der Nierenfunktion wird empfohlen: vor Therapie, regelmäßig während der Behandlung und vor Beginn einer Begleittherapie, die die Nierenfunktion beeinträchtigen kann.
- Vorsicht bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen Volumenmangel (z. B. Patienten  $\geq 75$  Jahre, mit kardiovaskulärer Erkrankung, mit Hypotonien unter Antihypertonika).
- Eine Unterbrechung der Behandlung sollte erwogen werden: bei Flüssigkeitsverlust (z. B. bei gastrointestinalen Erkrankungen), bei komplizierten Harnwegsinfektionen.
- Aufgrund des Wirkmechanismus fällt der Test auf Glucose im Harn bei Patienten, die Empagliflozin einnehmen, positiv aus. Eine Stoffwechselfestkontrolle mittels Harnzuckermessung ist nicht möglich.

Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

Postfach 12 08 64  
10598 Berlin

Telefon 030 400456-500  
Telefax 030 400456-555

sekretariat@akdae.de  
www.akdae.de

## Anwendung bei besonderen Patientengruppen



Jardiance® (Empagliflozin)	
<b>Ältere Patienten</b>	<p>Patienten ≥ 85 Jahre: Wird aufgrund begrenzter Daten nicht empfohlen.</p> <p>Patienten ≥ 75 Jahre: Das Risiko eines Volumenmangels sollte berücksichtigt werden.</p> <p>Keine altersabhängige Dosisanpassung erforderlich.</p>
<b>Kinder und Jugendliche</b>	Wirksamkeit und Sicherheit ist nicht untersucht.
<b>Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion</b>	<p>eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder CrCl ≥ 60 ml/min: Keine Dosisanpassung erforderlich.</p> <p>eGFR &lt; 60ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder CrCl &lt; 60 ml/min: Behandlung sollte nicht begonnen werden.</p> <p>Wenn Werte dauerhaft darunter fallen und Empagliflozin vertragen wird, sollte die Dosis auf 10 mg/d begrenzt werden.</p> <p>Persistierende eGFR &lt; 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> oder CrCl &lt; 45 ml/min, terminale Niereninsuffizienz oder dialysepflichtige Patienten: Empagliflozin sollte abgesetzt bzw. nicht angewendet werden.</p>
<b>Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion</b>	<p>Leichte oder mäßige Leberfunktionsstörung: Keine Dosisanpassung erforderlich.</p> <p>Schwere Leberfunktionsstörung: Wird aufgrund begrenzter Daten nicht empfohlen.</p>
<b>Anwendung bei Schwangeren</b>	<p>Sollte nicht angewendet werden.</p> <p>Im Tierversuch passierte Empagliflozin die Plazenta und zeigte unerwünschte Wirkungen auf die postnatale Entwicklung.</p>
<b>Anwendung bei Stillenden</b>	<p>Toxikologische Daten zeigten, dass Empagliflozin beim Tier in die Milch übergeht.</p> <p>Es ist nicht bekannt, ob Empagliflozin auch beim Menschen in die Muttermilch übergeht.</p> <p>Soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.</p>

## Dosierung und Kosten

Jardiance® (Empagliflozin)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag <sup>1</sup>	Kosten pro Jahr [€] <sup>2</sup>
Filmtabletten	1 x 10 mg <sup>3,4</sup>	700,00

Stand Lauertaxe: 15.11.2014

<sup>1</sup>Dosierung gemäß Produktinformation (PI); <sup>2</sup>Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; <sup>3</sup>kann bei bestimmten Patienten (s. PI), die eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen, auf 25 mg/d erhöht werden; <sup>4</sup>in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (SH) oder mit Insulin kann eine niedrigere Dosierung des SH oder des Insulins in Betracht gezogen werden.

Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden. Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) sind der Produktinformation (EPAR) zu entnehmen.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) [Jardiance®](#), erschienen am 16.06.2014.