

# Fachinformation-Jardiance® 10 mg Filmtabletten

[Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG](#)

- [Medikament](#)
- [Fachinformation](#)
- [Identa](#)

## Fachinformation

**Boehringer Ingelheim International GmbH  
Jardiance® Filmtabletten**

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

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Jardiance® 10 mg Filmtabletten  
Jardiance® 25 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jardiance 10 mg Filmtabletten  
Jede Tablette enthält 10 mg Empagliflozin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung  
Jede Tablette enthält Lactose-Monohydrat entsprechend 154,3 mg Lactose.

Jardiance 25 mg Filmtabletten  
Jede Tablette enthält 25 mg Empagliflozin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung  
Jede Tablette enthält Lactose-Monohydrat entsprechend 107,4 mg Lactose.  
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Jardiance 10 mg Filmtabletten

Runde, hellgelbe, bikonvexe Filmtablette mit abgeschrägten Kanten, in die auf der einen Seite „S10“ und auf der anderen Seite das Boehringer Ingelheim Logo eingepreßt 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 eingepreßt ist (Länge der Tablette: 11,1 mm, Breite der Tablette: 5,6 mm).

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht ausreichend behandeltem

Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung angewendet

- als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird

- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes.

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

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

#### **Dosierung**

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg Empagliflozin einmal täglich für die Monotherapie und Add-on-Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes.

Bei Patienten, die Empagliflozin 10 mg einmal täglich vertragen, eine eGFR > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> haben und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden. Die Tageshöchstosis beträgt 25 mg (siehe unten und Abschnitt 4.4).

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

#### *Besondere Patientengruppen*

##### *Nierenfunktionsstörung*

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

Bei Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder einer CrCl < 60 ml/min sollte keine Therapie mit Empagliflozin begonnen werden. Bei Patienten, die Empagliflozin vertragen und deren eGFR dauerhaft unter 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder deren CrCl dauerhaft unter 60 ml/min fällt, sollte die Empagliflozin-Dosis auf 10 mg einmal täglich angepasst oder diese Dosis beibehalten werden. Empagliflozin sollte bei einer persistierenden eGFR unter 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder einer persistierenden CrCl unter 45 ml/min abgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2).

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

#### *Leberfunktionsstörung*

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

#### *Ältere Patienten*

Es ist keine altersabhängige Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, sollte das erhöhte Risiko eines Volumenmangels berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Bei Patienten, die 85 Jahre oder älter sind, wird der Beginn einer Therapie mit Empagliflozin wegen der begrenzten therapeutischen Erfahrungen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Kinder und Jugendliche*

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

### **Art der Anwendung**

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### *Allgemein*

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

#### *Diabetische Ketoazidose*

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

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

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

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

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

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

Die Wiederaufnahme der Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor wird bei Patienten nicht empfohlen, die unter der Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor zuvor eine DKA entwickelt hatten, es sei denn, es wurde ein anderer eindeutiger auslösender Faktor ermittelt und beseitigt. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Empagliflozin bei Patienten mit Typ-1 -Diabetes ist bisher nicht belegt und Empagliflozin sollte nicht für die Behandlung von Patienten mit Typ-1 -Diabetes eingesetzt werden. Auf der Grundlage begrenzter Daten aus klinischen Studien scheint eine DKA häufig aufzutreten, wenn Patienten mit Typ-1 -Diabetes mit SGLT-2-Inhibitoren behandelt werden.

### **Nierenfunktionsstörung**

Bei Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder einer CrCl < 60 ml/min sollte keine Therapie mit Jardiance begonnen werden. Bei Patienten, die Empagliflozin vertragen und deren eGFR dauerhaft unter 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder deren CrCl dauerhaft unter 60 ml/min liegt, sollte die Empagliflozin-Dosis auf 10 mg einmal täglich angepasst oder diese Dosis beibehalten werden. Empagliflozin sollte bei einer persistierenden eGFR unter 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder einer persistierenden CrCl unter 45 ml/min abgesetzt werden. Empagliflozin sollte bei Patienten mit ESRD oder bei Dialysepatienten nicht angewendet werden, da es bei diesen Patienten voraussichtlich nicht wirksam ist (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

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

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

### **Leberschädigung**

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

### **Erhöhter Hämatokrit**

Unter der Behandlung mit Empagliflozin wurde ein Anstieg des Hämatokrits beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

### **Ältere Patienten**

Die Wirkung von Empagliflozin auf die Glucoseausscheidung im Urin ist mit einer osmotischen Diurese verbunden, die den 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.

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

#### Risiko für einen Volumenmangel

Aufgrund des Wirkmechanismus von SGLT2-Inhibitoren kann die osmotische Diurese, die die therapeutische Glucosurie begleitet, zu einer mäßigen Blutdrucksenkung führen (siehe Abschnitt 5.1). Deshalb ist Vorsicht geboten bei Patienten, bei denen eine durch Empagliflozin induzierte Blutdrucksenkung ein Risiko darstellen könnte, wie z. B. Patienten mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung, mit Antihypertensiva behandelte Patienten und Hypotonie in der Vorgeschichte oder Patienten, die 75 Jahre oder älter sind.

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

#### Harnwegsinfektionen

in einem Pool von placebokontrollierten Doppelblindstudien mit einer Dauer von 18 bis 24 Wochen war die Gesamthäufigkeit von Harnwegsinfektionen, die als unerwünschte Ereignisse gemeldet wurden, bei mit Empagliflozin 25 mg und mit Placebo behandelten Patienten vergleichbar, während sie bei mit Empagliflozin 10 mg behandelten Patienten höher war (siehe Abschnitt 4.8). Komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich schwerer Harnwegsinfektionen, Pyelonephritis oder Urosepsis) traten bei mit Empagliflozin bzw. Placebo behandelten Patienten mit vergleichbarer Häufigkeit auf. Jedoch sollte bei Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen eine Unterbrechung der Behandlung mit Empagliflozin in Erwägung gezogen werden.

#### Herzinsuffizienz

Die Erfahrungen bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz der Schweregrade I-II nach der New York Heart Association (NYHA) sind begrenzt; bei den NYHA-Schweregraden III-IV liegen keine Erfahrungen mit Empagliflozin aus klinischen Studien vor. In der EMPA-REG-OUTCOME-Studie wurde bei 10,1% der Patienten vor Studienbeginn eine Herzinsuffizienz angegeben. Die Reduktion von kardiovaskulärem Tod stimmte bei diesen Patienten mit der in der Gesamtstudienpopulation überein.

#### Auswertungen von Urin-Laboruntersuchungen

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

#### Lactose

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

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

#### *Diuretika*

Empagliflozin kann den diuretischen Effekt von Thiazid- und Schleifendiuretika verstärken und das Risiko einer Dehydrierung und Hypotonie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Insulin und Insulin-Sekretagoga*

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

### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

#### *Wirkungen anderer Arzneimittel auf Empagliflozin*

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

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

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

Eine Interaktionsstudie mit Gemfibrozil, einem *In-vitro*-Inhibitor von OAT3- und OATP1B1/IBS-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/IBS-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, Glimperid, Pioglitazon, Sitagliptin, Linagliptin, Warfarin, Verapamil, Ramipril, Simvastatin, Torasemid und Hydrochlorothiazid beeinflusst wird.

#### *Wirkungen von Empagliflozin auf andere Arzneimittel*

Basierend auf In-vitro-Studien bewirkt Empagliflozin keine Hemmung, Inaktivierung oder Induktion von CYP450-Isoenzymen. UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 oder UGT2B7 werden durch Empagliflozin nicht gehemmt. Arzneimittelwechselwirkungen aufgrund einer

Beteiligung der wichtigsten CYP450- und UGT-Isoenzyme bei gleichzeitiger Anwendung von Empagliflozin und Substraten dieser Enzyme werden daher als unwahrscheinlich angesehen. In therapeutischen Dosen bewirkt Empagliflozin keine Hemmung von P-gp. Basierend auf In-vitro-Studien gilt es als unwahrscheinlich, dass Empagliflozin Wechselwirkungen mit anderen P-gp-Substraten hervorruft. Die gleichzeitige Anwendung von Digoxin, einem P-gp-Substrat, mit Empagliflozin führte zu einer Erhöhung der AUC von Digoxin um 6% und zu einer Erhöhung der  $C_{max}$  um 14%. Diese Veränderungen wurden als klinisch nicht relevant eingestuft.

Empagliflozin hemmt in klinisch relevanten Plasmakonzentrationen *in vitro* keinen der Aufnahme-Transporter beim Menschen wie OAT3, OATP1B1 und OATP1B3. Daher werden Arzneimittelwechselwirkungen mit Substraten dieser Aufnahme-Transporter als unwahrscheinlich angesehen.

Bei gesunden Probanden durchgeführte Wechselwirkungsstudien lassen darauf schließen, dass Empagliflozin keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Metformin, Glimperid, Pioglitazon, Sitagliptin, Linagliptin, Simvastatin, Warfarin, Ramipril, Digoxin, Diuretika und oralen Kontrazeptiva hat.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### **Schwangerschaft**

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

##### **Stillzeit**

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

##### **Fertilität**

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

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

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

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### **Zusammenfassung des Sicherheitsprofils**

in die klinischen Studien zur Beurteilung der Sicherheit von Empagliflozin waren insgesamt 15.582 Patienten mit Typ-2-Diabetes eingeschlossen, von denen 10.004 Patienten Empagliflozin erhielten, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff, Pioglitazon, DPP-4-Inhibitoren oder Insulin. In 6

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

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

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

Tabelle 1 : in placebokontrollierten Studien berichtete Nebenwirkungen

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



|  |  |  |                                 |  |
|--|--|--|---------------------------------|--|
|  |  |  | Serumlipide erhöht <sup>d</sup> |  |
|--|--|--|---------------------------------|--|

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

<sup>b</sup> abgeleitet von Daten nach Markteinführung

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

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

\* siehe Abschnitt 4.4

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### *Hypoglykämie*

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

### *Schwere Hypoglykämie (Ereignisse, die Fremdhilfe erforderten)*

Im Vergleich zu Placebo wurde keine Zunahme schwerer Hypoglykämien beobachtet, wenn Empagliflozin als Monotherapie, Add-on-Therapie zu Metformin, Add-on-Therapie zu Metformin und einem Sulfonylharnstoff, Add-on-Therapie zu Pioglitazon mit oder ohne Metformin, Add-on-Therapie zu Linagliptin und Metformin und als Ergänzung zur Standardtherapie angewendet wurde. Dies galt auch für die Kombination von Empagliflozin mit Metformin bei nicht vorbehandelten Patienten im Vergleich zu jenen, die Empagliflozin oder Metformin als Einzelsubstanzen erhielten. Die Häufigkeit war höher bei einer Add-on-Therapie zu Basalinsulin mit oder ohne Metformin und mit oder ohne Sulfonylharnstoff (Empagliflozin 10 mg: 0%, Empagliflozin 25 mg: 1,3%, Placebo: 0% in den ersten 18

Behandlungswochen, wenn die Insulindosis nicht angepasst werden konnte; Empagliflozin 10 mg: 0%, Empagliflozin 25 mg: 1,3%, Placebo 0% über die 78-wöchige Studiendauer) und bei einer Add-on-Therapie zu multiplen täglichen Insulininjektionen mit oder ohne Metformin (Empagliflozin 10 mg: 1,6%, Empagliflozin 25 mg: 0,5%, Placebo: 1,6% in den ersten 18 Behandlungswochen, wenn die Insulindosis nicht angepasst werden konnte, und über die 52-wöchige Studiendauer).

#### *Vaginale Moniliasis, Vulvovaginitis, Balanitis und andere genitale Infektionen*

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

#### *Verstärkte Harnausscheidung*

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

#### *Harnwegsinfektionen*

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

#### *Volumenmangel*

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

#### *Kreatinin im Blut erhöht!glomeruläre Filtrationsrate vermindert*

Die Häufigkeit der Patienten mit erhöhtem Kreatinin im Blut und verminderter glomerulärer Filtrationsrate war zwischen Empagliflozin und Placebo insgesamt ähnlich (erhöhtes Kreatinin im Blut: Empagliflozin 10 mg 0,6%, Empagliflozin 25 mg 0,1%, Placebo 0,5%; verminderte glomeruläre Filtrationsrate: Empagliflozin 10 mg 0,1%, Empagliflozin 25 mg 0%, Placebo 0,3%). Die initiale Zunahme von Kreatinin und die initiale Abnahme der geschätzten glomerulären Filtrationsrate bei

den mit Empagliflozin behandelten Patienten war im Allgemeinen von vorübergehender Natur. Die Erscheinungen klangen in der Regel unter fortlaufender Behandlung ab bzw. waren nach Absetzen des Arzneimittels reversibel.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Symptome

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

Behandlung

Bei einer Überdosierung sollte eine auf den klinischen Zustand des Patienten abgestimmte Behandlung eingeleitet werden.

Ob Empagliflozin durch Hämodialyse entfernt werden kann, wurde nicht untersucht.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

Wirkmechanismus

Empagliflozin ist ein reversibler, hochpotenter ( $IC_{50}$  von 1,3 nmol/l) und selektiver kompetitiver Inhibitor des Natrium-Glucose-Cotransporters 2 (SGLT2). Empagliflozin inhibiert nicht andere Glucosetransporter, die für den Glucosetransport in periphere Gewebe von Bedeutung sind, und ist für SGLT2 5.000-mal selektiver als für SGLT1, den maßgeblichen Transporter für die Glucoseresorption im Darm. SGLT2 wird in der Niere stark exprimiert, während die Expression in anderen Geweben fehlt oder sehr gering ist. Er ist der maßgebliche Transporter, der für die Rückresorption von Glucose aus dem glomerulären Filtrat zurück in den Blutkreislauf verantwortlich ist. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und Hyperglykämie wird eine größere Menge Glucose gefiltert und rückresorbiert.

Empagliflozin verbessert die Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes durch Reduktion der renalen Glucoseresorption. Die von den Nieren über diesen glucuretischen Mechanismus entfernte Glucosemenge ist abhängig von der Blutglucosekonzentration und der GFR. Die Hemmung von SGLT2 bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und Hyperglykämie führt zu einer verstärkten Glucoseausscheidung im Urin. Darüber hinaus erhöht der Beginn einer

Therapie mit Empagliflozin die Natriumausscheidung, was zu einer osmotischen Diurese und reduziertem intravaskulärem Volumen führt.

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

Empagliflozin verbessert sowohl die Werte der Nüchtern-Plasmaglucose als auch der postprandialen Plasmaglucose. Der Wirkmechanismus von Empagliflozin ist unabhängig von der Funktion der Betazellen und vom Insulinstoffwechsel und trägt daher zu einem niedrigen Hypoglykämie-Risiko bei. Es wurde eine Verbesserung von Surrogatmarkern für die Betazellfunktion, darunter auch im Homeostasis Model Assessment $\beta$  (HOMA- $\beta$ ) festgestellt. Zudem führt die Glucoseausscheidung im Urin zu einem Kalorienverlust, der mit einer Abnahme des Körperfetts und einer Reduktion des Körpergewichts einhergeht. Die mit Empagliflozin beobachtete Glucosurie ist mit einer Diurese verbunden, die zu einer anhaltenden und mäßigen Blutdrucksenkung beitragen könnte. Die unter Empagliflozin beobachtete Glucosurie, Natriurese und osmotische Diurese können zur Verbesserung der kardiovaskulären Ergebnisse beitragen.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Sowohl die Verbesserung der Blutzuckerkontrolle als auch die Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität sind ein integraler Bestandteil der Behandlung des Typ-2-Diabetes. Die blutzuckersenkende Wirksamkeit und die kardiovaskulären Ergebnisse wurden bei insgesamt 14.663 Patienten mit Typ-2-Diabetes beurteilt, die in 12 doppelblinden, placebo- und aktivkontrollierten klinischen Studien behandelt wurden und von denen 9.295 Empagliflozin erhielten (Empagliflozin 10 mg: 4.165 Patienten; Empagliflozin 25 mg: 5.130 Patienten). In fünf Studien betrug die Behandlungsdauer 24 Wochen; in Verlängerungen dieser und anderer Studien wurden die Patienten bis zu 102 Wochen lang mit Empagliflozin behandelt. Die Behandlung mit Empagliflozin als Monotherapie und in Kombination mit Metformin, Pioglitazon, einem Sulfonylharnstoff, DPP-4-Inhibitoren und Insulin führte zu einer klinisch relevanten Verbesserung des HbA1c, der Nüchtern-Plasmaglucose (NPG), des Körpergewichts sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Im Vergleich zu Empagliflozin 10 mg und Placebo wurde mit Empagliflozin 25 mg bei einem höheren Anteil der Patienten ein HbA1c-Zielwert unter 7% erreicht und weniger Patienten benötigten eine zusätzliche blutzuckersenkende Bedarfsmedikation. Ein höherer HbA1c-Ausgangswert war mit einer größeren Abnahme des HbA1c verbunden. Darüber hinaus reduzierte Empagliflozin als Ergänzung zur Standardtherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und bestehender kardiovaskulärer Erkrankung die kardiovaskuläre Mortalität.

#### *Monotherapie*

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin als Monotherapie wurde bei nicht vorbehandelten Patienten in einer 24-wöchigen doppelblinden, placebo- und aktivkontrollierten Studie untersucht. Die Behandlung mit Empagliflozin führte im Vergleich zu Placebo zu einer statistisch signifikanten ( $p < 0,0001$ ) Reduktion des HbA1c (Tabelle 2) sowie zu einer klinisch relevanten Abnahme der NPG.

In einer präspezifizierten Analyse von Patienten ( $N = 201$ ) mit einem HbA1c-Ausgangswert  $\geq 8,5\%$  führte die Behandlung zu einer Reduktion des HbA1c-Werts gegenüber dem

Ausgangswert von -1,44% für Empagliflozin 10 mg, -1,43 % für Empagliflozin 25 mg, -1,04% für Sitagliptin und zu einer Zunahme um 0,01 % für Placebo. In der doppelblinden, placebokontrollierten Verlängerungsperiode dieser Studie blieben die Reduktionen des HbA1c, Körpergewicht und Blutdruck bis Woche 76 bestehen.

#### *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.

#### *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).

#### *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.

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 Glimperid, 24-Monats-Daten*

in einer Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin 25 mg versus Glimperid (bis zu 4 mg pro Tag) bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin allein führte die tägliche Einnahme mit Empagliflozin im Vergleich zu Glimperid zu einer stärkeren Abnahme des HbA1c (Tabelle 6) und zu einer klinisch relevanten Abnahme der NPG. Im Vergleich zu Glimperid 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,  $\rho < 0,0001$ ).

#### *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.

##### *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.

#### *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.

#### *Kardiovaskuläres Outcome*

Die doppelblinde, placebokontrollierte EM-PA-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<sup>2</sup>, 17,8% von 45-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und 7,7% von 30-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Nach 12 Wochen wurde eine adjustierte mittlere (SE) Verbesserung des HbA1c im Vergleich zum Ausgangswert um 0,11% (0,02) in der Placebogruppe und um 0,65 % (0,02) bzw. 0,71 % (0,02) in der Gruppe mit Empagliflozin 10 mg bzw. mit 25 mg beobachtet. Nach den ersten 12 Wochen wurde die Blutzuckerkontrolle unabhängig von der Studienbehandlung optimiert.

Somit war der Effekt nach 94 Wochen mit einer adjustierten mittleren (SE) Verbesserung des HbA1c um 0,08% (0,02) in der Placebogruppe und um 0,50% (0,02) bzw. 0,55% (0,02) in der Gruppe mit Empagliflozin 10 mg bzw. mit 25 mg abgemildert.

Empagliflozin erwies sich gegenüber Placebo bei der Reduktion des primären kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt oder nicht tödlichem Schlaganfall überlegen. Die therapeutische Wirkung war vor allem auf eine signifikante Reduktion des kardiovaskulären Todes zurückzuführen, bei nicht signifikanter Veränderung des nicht tödlichen Myokardinfarkts oder des nicht tödlichen Schlaganfalls. Die Reduktion des kardiovaskulären Todes war bei Empagliflozin 10 mg und 25 mg vergleichbar (Abbildung 1) und wurde durch ein längeres Gesamtüberleben bestätigt (Tabelle 10).

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

#### 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 10mg und -2,26 kg für Empagliflozin 25 mg), die bis Woche 52 bestehen blieb (-0,16 kg für Placebo, -1,96 kg für Empagliflozin 10mg 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. In einer präspezifizierten gepoolten Analyse von vier placebokontrollierten Studien führte die Behandlung mit Empagliflozin in Woche 24 zu einer Senkung des systolischen Blutdrucks (Empagliflozin 10 mg: -3,9 mmHg; Empagliflozin 25 mg: -4,3 mmHg) im Vergleich zu Placebo (-0,5 mmHg) und zu einer Senkung des diastolischen Blutdrucks (Empagliflozin 10 mg: -1,8 mmHg; Empagliflozin 25 mg: -2,0 mmHg) im Vergleich zu Placebo (-0,5 mmHg); diese Verbesserungen blieben bis Woche 52 bestehen.

#### Kinder und Jugendliche

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

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

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

Die Anwendung von Empagliflozin 25 mg nach Einnahme einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit führte zu einer etwas geringeren Exposition; im Vergleich zur Einnahme in nüchternem Zustand nahm die AUC um ca. 16 % und die  $C_{max}$  um ca. 37 % ab. Die



beobachtete Wirkung der Nahrungsaufnahme auf die Pharmakokinetik von Empagliflozin wurde nicht als klinisch relevant angesehen. Empagliflozin kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

#### Verteilung

Das apparente Verteilungsvolumen im *Steady State* betrug basierend auf einer populationspharmakokinetischen Auswertung 73,8 l. Nach oraler Gabe einer Lösung von [<sup>14</sup>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 *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 [<sup>14</sup>C]-Empagliflozin-Lösung an gesunde Probanden wurden etwa 96% der verabreichten Radioaktivität im Stuhl (41 %) oder Urin (54%) ausgeschieden. Die im Stuhl wiedergefundene Radioaktivität war zum überwiegenden Teil die unveränderte Ausgangssubstanz und etwa die Hälfte der im Urin ausgeschiedenen Radioaktivität war die unveränderte Ausgangssubstanz.

### **Besondere Patientengruppen**

#### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter, mittelgradiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 bis < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) und bei Patienten mit Niereninsuffizienz/terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) war die AUC von Empagliflozin im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion um etwa 18%, 20%, 66% bzw. 48% erhöht. Die Spitzenplasmakonzentrationen von Empagliflozin waren bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung und bei Patienten mit Niereninsuffizienz/ESRD ähnlich wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei Patienten mit leichter oder schwerer Nierenfunktionsstörung waren die Spitzenplasmakonzentrationen von Empagliflozin um rund 20% höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die populationspharmakokinetische Auswertung zeigte, dass sich die apparente Clearance von Empagliflozin nach oraler Gabe bei einer Abnahme der eGFR verringerte, was zu einer Zunahme der Exposition gegenüber dem Wirkstoff führte.

#### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter, mittelgradiger 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<sup>2</sup> um 5,82 %, 10,4 % bzw. 17,3 % niedriger als bei Patienten mit einem Körpermassenindex von 25 kg/m<sup>2</sup>.

#### Geschlecht

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

#### Ethnische Zugehörigkeit

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

#### Ältere Patienten

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

#### Kinder und Jugendliche

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

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität, Fertilität und frühen embryonalen Entwicklung lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In Langzeitstudien zur Toxizität bei Nagern und Hunden wurden bei Expositionen, die bei oder über dem 10-fachen der klinischen Dosis von Empagliflozin lagen, Anzeichen einer Toxizität beobachtet. Die meisten toxischen Wirkungen standen in Einklang mit der Sekundärpharmakologie durch den Verlust von Glucose im Urin und Elektrolytstörungen. Dazu gehören vermindertes Körpergewicht und Körperfett, erhöhte Futteraufnahme, Diarrhö, Dehydrierung, verringerte Serumglucosewerte und Anstieg anderer Serumparameter, die Ausdruck eines gesteigerten Proteinmetabolismus und einer gesteigerten Gluconeogenese sind, Veränderungen der Harnausscheidung wie Polyurie und Glucosurie sowie mikroskopische Veränderungen einschließlich Mineralisierung in der Niere und in einigen Weichteil- und vaskulären Geweben. Bei einigen Spezies wurden mikroskopisch nachweisbare Auswirkungen übersteigerter pharmakologischer Wirkungen an der Niere wie Dilatation der Tubuli sowie Mineralisierung der Tubuli und des Nierenbeckens beobachtet, die bei einer Exposition auftraten, die etwa dem 4-fachen der klinischen Exposition gegenüber einer 25-mg-Dosis Empagliflozin, gemessen an der AUC, entspricht.

Empagliflozin ist nicht genotoxisch. In einer zweijährigen Studie zum kanzerogenen Potenzial kam es bei weiblichen Ratten mit Empagliflozin nicht zu einer Erhöhung der 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 Tumorzinzidenz. Bei männlichen Mäusen induzierte Empagliflozin Nierentumoren bei einer Dosis von 1.000 mg/kg/Tag, aber nicht bei einer Dosis von 300 mg/kg/Tag, die dem ca. 11-fachen der maximalen klinischen Exposition gegenüber Empagliflozin entspricht. Der diesen Tumoren zugrundeliegende Wirkmechanismus hängt mit der natürlichen Prädisposition der männlichen Maus für Nierenerkrankungen und mit einem Stoffwechselweg zusammen, der nicht auf den Menschen übertragbar ist. Die Nierentumoren bei der männlichen Maus werden für den Menschen als nicht relevant angesehen.

Bei Expositionen, die ausreichend über der beim Menschen nach therapeutischen Dosen erreichten Exposition lagen, hatte Empagliflozin keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität oder die frühe embryonale Entwicklung. Während der Phase der Organogenese verabreichtes Empagliflozin war nicht teratogen. Nur bei maternotoxischen Dosen verursachte Empagliflozin bei Ratten gebogene Gliedmaßenknochen und führte bei Kaninchen zu einer Zunahme embryofetaler Verluste. In Studien zur prä- und postnatalen Toxizität bei Ratten wurde bei maternotoxischen Dosen, die dem ca. 4-fachen der maximalen klinischen Exposition gegenüber Empagliflozin entsprechen, eine verringerte Gewichtszunahme bei den Nachkommen beobachtet. Bei einer systemischen Exposition, die der maximalen klinischen Exposition gegenüber Empagliflozin entspricht, wurde ein solcher Effekt nicht beobachtet. Die Relevanz dieser Beobachtung für den Menschen ist nicht klar. In einer Studie zur juvenilen Toxizität bei der Ratte wurde bei Verabreichung von Empagliflozin vom postnatalen Tag 21 bis zum postnatalen Tag 90 bei juvenilen Ratten eine nicht schädliche, minimale bis leichte Dilatation der Nierentubuli und des Nierenbeckens ausschließlich bei Gabe von 100 mg/kg/Tag beobachtet, was annähernd dem 11-fachen der maximalen klinischen Dosis von 25 mg entspricht. Diese Befunde waren nach einer 13-wöchigen Erholungsphase ohne Arzneimittel nicht mehr vorhanden.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### **Tablettenkern**

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

#### **Tablettenüberzug**

Hypromellose  
Titandioxid (E171)  
Talkum  
Macrogol (400)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Perforierte PVC/Aluminium-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen. Packungsgrößen mit 7x1, 10x1, 14x1, 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

## 10. STAND DER INFORMATION

Januar 2017

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

### **Kontaktadresse in Deutschland:**

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

oder

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