

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sitagliptin (Januvia[®], Xelevia[®])

MSD SHARP & DOHME GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.06.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	14
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	17
2.4 Referenzliste für Modul 2	18

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	15
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	17

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
cyclo-AMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase 4
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
GIP	Glucose-dependent insulinotropic Polypeptide, Inkretinhormon
GLP-1	Glucagon-like-Peptide 1, Inkretinhormon
HbA1c	Hämoglobin A1c
PPAR- γ	Peroxisome Proliferator activated Receptor- γ
PZN	Pharmazentralnummer
SGLT-2	Sodium/Glucose-Cotransporter-2

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Sitagliptin (als Sitagliptinphosphat 1 H₂O)
Handelsname:	Januvia[®] 25 mg Filmtabletten Januvia[®] 50 mg Filmtabletten Januvia[®] 100 mg Filmtabletten Xelevia[®] 25 mg Filmtabletten Xelevia[®] 50 mg Filmtabletten Xelevia[®] 100 mg Filmtabletten
ATC-Code:	A10BH01 (Antidiabetika, Dipeptidyl-Peptidase 4 (DPP-4)-Inhibitoren)

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Januvia® 25 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
0814636	EU/1/07/383/002	25 mg	28 Filmtabletten
0814642	EU/1/07/383/005	25 mg	98 Filmtabletten
0814659	EU/1/07/383/002	25 mg	28 Filmtabletten (Klinikpackung)
0814665	EU/1/07/383/008	50 mg	28 Filmtabletten
0814671	EU/1/07/383/011	50 mg	98 Filmtabletten
0814731	EU/1/07/383/008	50 mg	28 Filmtabletten (Klinikpackung)
0814748	EU/1/07/383/014	100 mg	28 Filmtabletten
0817103	EU/1/07/383/017	100 mg	98 Filmtabletten
0817362	EU/1/07/383/014	100 mg	28 Filmtabletten (Klinikpackung)

Xelevia® 25 mg/50 mg/ 100 mg Filmtabletten

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
9517673	EU/1/07/382/002	25 mg	28 Filmtabletten
9517696	EU/1/07/382/005	25 mg	98 Filmtabletten
9517704	EU/1/07/382/002	25 mg	28 Filmtabletten (Klinikpackung)
9517710	EU/1/07/382/008	50 mg	28 Filmtabletten
9517727	EU/1/07/382/011	50 mg	98 Filmtabletten
9517733	EU/1/07/382/008	50 mg	28 Filmtabletten (Klinikpackung)
4260525	EU/1/07/382/014	100 mg	28 Filmtabletten
4260531	EU/1/07/382/017	100 mg	98 Filmtabletten
4260548	EU/1/07/382/014	100 mg	28 Filmtabletten (Klinikpackung)
Musterpackungen ("Unverkäufliches Muster" ohne PZN)	EU/1/07/382/001 EU/1/07/382/007 EU/1/07/382/014	25 mg 50 mg 100 mg	14 Filmtabletten 14 Filmtabletten 28 Filmtabletten

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Wirkmechanismus

Sitagliptin gehört zu einer Substanzklasse oraler Antidiabetika, den sog. Dipeptidyl-Peptidase 4 (DPP-4-)Inhibitoren, welche die Blutzuckerkontrolle bei Typ-2-Diabetikern dadurch verbessern, indem sie die Spiegel der aktiven Inkretinhormone erhöhen. Inkretinhormone, wie das Glucagon-like-Peptide 1 (GLP-1) und das Glucose-dependent insulinotropic Polypeptide (GIP), werden vom Darm über den Tag hinweg in die Blutbahn freigesetzt. Ihre Spiegel steigen als Reaktion auf eine Mahlzeit an. Die Inkretine sind Teil eines endogenen Systems, das bei der physiologischen Regulation der Glukosehomöostase eine Rolle spielt. Wenn die Blutglukosekonzentrationen erhöht sind, erhöhen GLP-1 und GIP die Insulinsynthese und -freisetzung aus den Beta-Zellen des Pankreas über intrazelluläre Signalwege unter Beteiligung von cyclo-AMP. In Tiermodellen zu Typ-2-Diabetes zeigte die Behandlung mit GLP-1 oder mit DPP-4-Inhibitoren eine Verbesserung der Sensibilität der Beta-Zellen gegenüber Glukose. Sie regte darüber hinaus die Insulinsynthese und -freisetzung an. Bei höheren Insulinspiegeln wird die Glukoseaufnahme in das Gewebe verstärkt. Zusätzlich senkt GLP-1 die Glukagonfreisetzung aus den Alpha-Zellen des Pankreas. Verringerte Glukagonkonzentrationen führen zusammen mit erhöhten Insulinspiegeln zu einer verminderten hepatischen Glukoseproduktion. Dies führt zur Senkung der Blutglukosespiegel. Die Wirkungen von GLP-1 und GIP sind glukoseabhängig, so dass bei niedrigen Blutglukosespiegeln weder eine Stimulation der Insulinfreisetzung noch die Unterdrückung der Glukagonfreisetzung durch GLP-1 beobachtet werden. Sowohl für GLP-1 als auch GIP gilt, dass bei Glukoseanstieg über den Normalwert die Insulinfreisetzung verstärkt angeregt wird. GLP-1 beeinträchtigt zudem die normale Glukagonreaktion auf Hypoglykämien nicht. Die Aktivität von GLP-1 und GIP wird durch das Enzym DPP-4 begrenzt, welches die Inkretine rasch zu inaktiven Produkten abbaut. Sitagliptin verhindert den durch DPP-4 bedingten Abbau der Inkretine und erhöht dadurch die Plasmakonzentrationen der aktiven Formen von GLP-1 und GIP. Indem Sitagliptin die Spiegel aktiver Inkretine erhöht, steigert es die Insulinfreisetzung und senkt die Glukagonspiegel jeweils glukoseabhängig. Bei Typ-2-Diabetikern mit Hyperglykämie führen diese Veränderungen der Insulin- und Glukagonspiegel zu einer Reduzierung des Hämoglobin A1c (HbA1c) und niedrigeren Nüchtern- und postprandialen Blutzuckerwerten. Der glukoseabhängige Wirkmechanismus von Sitagliptin unterscheidet sich von dem der Sulfonylharnstoffe, welche glukoseunabhängig wirken. Dies bedeutet, dass unter Gabe von Sulfonylharnstoffen auch bei niedrigen Glukosespiegeln die Insulinfreisetzung erhöht wird, was bei Typ-2-Diabetikern und gesunden Personen zu Hypoglykämien führen kann (1, 2).

Es ist an dieser Stelle zu betonen, dass Sitagliptin im Gegensatz zu Sulfonylharnstoffen kein intrinsisches Hypoglykämierisiko besitzt (3). Dies erklärt sich durch den oben beschriebenen Wirkmechanismus. Dieser gewährleistet, dass eine Insulinausschüttung stets an die Anwesenheit von Glukose gebunden ist und daher nur als Antwort auf die Aufnahme von

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Glukose in die Betazellen erfolgt. Da somit direkt auf einen Anstieg der Blutzuckerkonzentrationen reagiert wird, besteht im Gegensatz zu anderen insulinotropen Therapien (z. B. mit Sulfonylharnstoffen) kein erhöhtes Hypoglykämierisiko.

Klinische Studien:

In klinischen Studien zu Sitagliptin als Monotherapie und als Teil einer Kombinationstherapie mit Arzneimitteln, von denen es nicht bekannt ist, dass sie zu Hypoglykämien führen (d. h. Metformin und/oder ein PPAR γ -Agonist) war die Häufigkeit der unter Sitagliptin berichteten Hypoglykämien ähnlich der unter Placebo (1, 2).

Durch den insulinparenden Effekt einer Kombination von Sitagliptin mit Insulin (-glargin) konnte eine Verringerung der Inzidenz von Hypoglykämien bei Patienten unter Insulin belegt werden (1, 2).

Kardiovaskuläre Sicherheit

In einer kürzlich abgeschlossenen Untersuchung kardiovaskulärer Endpunkte unter Sitagliptin (TECOS, *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*) konnte die kardiovaskuläre Sicherheit von Sitagliptin belegt werden: die Gabe von Sitagliptin zusätzlich zur üblichen Standardversorgung führte bei Patienten mit Typ-2-Diabetes zu keinem erhöhten Risiko schwerer kardiovaskulärer Ereignisse oder einer Krankenhauseinweisung aufgrund von Herzinsuffizienz im Vergleich zur üblichen Standardversorgung ohne Gabe von Sitagliptin (1, 2).

Weitere Informationen zur Pharmakokinetik/Pharmakodynamik

Sitagliptin zeichnet sich durch eine hoch selektive ca. 97% Hemmung (4) des Enzyms Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) aus. Folglich handelt es sich bei Sitagliptin um einen hoch spezifischen Inhibitor der DPP-4, der auf verwandte Dipeptidyl-Peptidasen (z. B. DPP-8 und DPP-9) bei physiologischen Dosierungen keinen toxischen Effekt gezeigt hat (1, 2, 5). Sitagliptin wird nur ca. zu 20% über den Cytochrom P 450 Metabolismus (CYP 3A4 unter Zuhilfenahme von CYP 2C8) verstoffwechselt. In-vitro-Daten legen nahe, dass Sitagliptin CYP 450-Isoenzyme weder hemmt noch induziert (1, 2).

Die Metabolisierung von Sitagliptin spielt eine untergeordnete Rolle, es wird größtenteils unverändert ausgeschieden. Für Risikopatienten mit mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung bis zu einer Nierenerkrankung im Endstadium (Dialyse) stehen bei Sitagliptin geringere Dosierungsstärken zur Verfügung, deren Sicherheit und Wirksamkeit ausreichend belegt sind (1, 2).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Unterscheidung der Wirkmechanismen

Zunächst werden an dieser Stelle kurz andere Vertreter der DPP-4-Inhibitoren beschrieben, anschließend werden die Wirkmechanismen weiterer in Deutschland zur Therapie des Diabetes mellitus Typ-2 zugelassener und verordnungsfähiger Arzneimittelklassen [Metformin, Sulfonylharnstoffe, Alpha-Glucosidase-Hemmer, GLP-1-Mimetika, Inhibitoren des Natrium-Glukose-Cotransporters-2 (SGLT-2) sowie Insulin] vorgestellt.

Auf den Wirkmechanismus der Glinide und Glitazone wird nicht weiter eingegangen, da in Deutschland derzeit nur eingeschränkt verordnungsfähig (6).

Weitere DPP-4-Inhibitoren

Die in Deutschland im zentralen Zulassungsverfahren neben Sitagliptin zugelassenen DPP-4-Hemmer sind: Vildagliptin, Saxagliptin, Linagliptin sowie Alogliptin. Die Wirkmechanismen von Vildagliptin, Saxagliptin, Linagliptin und Alogliptin entsprechen prinzipiell dem oben beschriebenen von Sitagliptin. Alle Substanzen sind reversible kompetitive, hochselektive Hemmstoffe des Enzyms Dipeptidyl-Peptidase-4, dessen Hemmung die Spiegel der aktiven Inkretinhormone, einschließlich des Glucagonlike-Peptide-1 (GLP-1) und des Glucosedeependent insulinotropic polypeptide (GIP), erhöht (7-10).

Sicherheitsbedenken bezüglich eines erhöhten Risikos einer Schädigung des Pankreas (Pankreatitis bzw. Zellveränderungen des Pankreas) durch Anwendung von DPP-4-Hemmern (und GLP-1 Agonisten) allgemein (3) konnten in einem Artikel 5(3) Bewertungsverfahren der EMA bisher entkräftet werden (11). Unerwünschte Ereignisse hinsichtlich einer Erkrankung des Pankreas in Studien unter Sitagliptin werden in Modul 4B diskutiert.

Kardiovaskuläre Sicherheit

Die kardiovaskuläre Sicherheit wurde bei mehreren Gliptinen untersucht; so zeigte sich in der SAVOR [Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus]-TIMI 53 Studie mit Saxagliptin eine signifikante und in der EXAMINE-Studie (Cardiovascular Outcomes Study of Alogliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome) mit Alogliptin eine numerische, nicht signifikante Erhöhung der Rate an

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz (12). In einer kürzlich abgeschlossenen Untersuchung kardiovaskulärer Endpunkte unter Sitagliptin (TECOS, *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*) zeigte sich hingegen kein erhöhtes Risiko schwerer kardiovaskulärer Ereignisse aufgrund von Herzinsuffizienz (1, 2). Die DDG schließt aufgrund dieser Datenlage einen Klasseneffekt eines eventuell gehäuften Auftretens von Herzinsuffizienz unter DPP-4 Hemmern weitestgehend aus (13).

Fixkombinationen

Alle in Europa zugelassenen oben erwähnten DPP-4-Hemmer sind mittlerweile auch in der Fixkombination mit Metformin zugelassen: Vildagliptin/Metformin (11/2007); Sitagliptin/Metformin (07/2008); Saxagliptin/Metformin (11/2011), Linagliptin/Metformin (07/2012) sowie Alogliptin/Metformin (9/2013) (14-18). Weitere Fixkombinationen für Gliptine wie Saxagliptin/Dapagliflozin sowie Linagliptin/Empagliflozin befinden sich derzeit im Zulassungsverfahren (19).

Metformin

Das Biguanid Metformin verbessert die glykämische Kontrolle ohne Stimulation der Insulinsekretion und ohne Gefahr der Hypoglykämie bzw. Gewichtszunahme (20). Metformin bewirkt eine Senkung sowohl des basalen als auch des postprandialen Blutzuckerspiegels, welche auf folgende Mechanismen zurückgeführt wird:

(1) Senkung der Glukoseproduktion in der Leber durch Hemmung der Glukoneogenese und der Glykogenolyse. (2) Erhöhung der Insulinempfindlichkeit in der Muskulatur und damit Verbesserung der peripheren Glukoseaufnahme und -verwertung. (3) Verzögerung der intestinalen Glukoseresorption (21).

Zu o. g. Mechanismen tragen die Erhöhung der Transportkapazität von allen bis jetzt bekannten membranständigen Transportproteinen für Glukose (GLUTs) sowie eine Stimulation der intrazellulären Glykogensynthese bei. Zusätzlich wurde eine günstige Wirkung auf den Fettstoffwechsel durch eine Senkung des Gesamtcholesterins, des LDL-Cholesterins (Low density Lipoprotein Cholesterin) und der Triglyzeride nachgewiesen (21).

Sulfonylharnstoffe

Sulfonylharnstoffe wirken sowohl bei Stoffwechselgesunden als auch bei Patienten mit einem nicht insulinabhängigen Diabetes mellitus blutzuckersenkend. Dieser Effekt entsteht durch eine Steigerung der Insulinsekretion aus den Beta-Zellen des Pankreas. Dabei regulieren Sulfonylharnstoffe die Insulinsekretion durch Hemmung ATP-gesteuerter Kaliumkanäle in der Betazellmembran. Die dadurch verursachte Depolarisation der Beta-Zelle führt nach anschließendem Kalziumeinstrom zu einer exozytotischen Insulinfreisetzung. Im Gegensatz

zu DPP-4-Hemmern wird dabei die Insulinsekretion unabhängig von der Glukosekonzentration im Blut stimuliert (22).

Bei den Sulfonylharnstoffen wird im Wesentlichen zwischen Derivaten der sogenannten 1. Generation und 2. bzw. 3. Generation unterschieden. Sulfonylharnstoffe der 1. Generation (Tolbutamid, Carbutamid) wiesen unerwünschte bzw. verbesserungswürdige Eigenschaften auf, etwa eine bakteriostatische Restwirkung von Carbutamid oder die erforderlichen hohen Dosen im Gramm-Bereich (Tolbutamid). Die weitere Entwicklung der Sulfonylharnstoffe führte zu sehr viel potenteren Substanzen. Die Vertreter der 2. bzw. 3. Generation wirken u. a. aufgrund von Molekülmodifizierungen bereits im Milligramm-Bereich (Tagesdosis). Heute werden weltweit fast ausschließlich Sulfonylharnstoffe der 2. bzw. 3. Generation verordnet. Hierzu zählen u. a. insbesondere Glibenclamid, Glimепirid und Glipizid.

Für Glibenclamid sind sowohl die Hemmung der Glukagonfreisetzung aus den Alpha-Zellen des Pankreas als auch weitere extrapancreatische Wirkungen (Vermehrung der Insulinrezeptoren, Zunahme der Insulinempfindlichkeit peripherer Gewebe (23). Extrapancreatische Wirkungen sind auch z. B. für Glimепirid) beschrieben. So soll z. B. eine Verbesserung der Insulinempfindlichkeit des peripheren Gewebes u. a. durch eine Erhöhung der Anzahl der aktiven Glukosetransportmoleküle in den Plasmamembranen der Muskel- und Fettzellen erreicht werden. Weitere direkte Wirkungen auf den Glukosestoffwechsel in Leber-, Fett- und Muskelzellen wurden beschrieben (24).

Der molekularbiologische Wirkmechanismus aller antidiabetischen Sulfonylharnstoff-Derivate ist grundsätzlich identisch und bewirkt eine Insulinausschüttung, die glukose-unabhängig ist. Dies ist ein wesentliches Unterscheidungsmerkmal zum Wirkmechanismus der DPP-4-Inhibitoren, die wie zuvor beschrieben eine optimierte Insulinsekretion bewirken, die an die Glukoseaufnahme in die Betazellen gebunden ist. Somit besitzt Sitagliptin im Gegensatz zu Sulfonylharnstoffen - wie o. g. - kein intrinsisches Hypoglykämierisiko. Für die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid, Glimепirid und Glipizid kann auf der Basis der biopharmazeutischen und pharmakokinetischen Eigenschaften sowie der publizierten Informationen zur systemischen Exposition/Bioverfügbarkeit der entsprechenden, diese Sulfonylharnstoffe enthaltenden Fertigarzneimittel davon ausgegangen werden, dass bei der klinischen Anwendung vergleichbare Effekte resultieren (25). Auch anhand von verfügbaren klinischen Studien sind die drei genannten Sulfonylharnstoffe vergleichbar (26).

Das erhöhte Risiko kardiovaskulärer Komplikationen und der Mortalität in Zusammenhang mit der Anwendung von Sulfonylharnstoffen wurde in retrospektiven Analysen zu Sulfonylharnstoffen mit und ohne Metformin gezeigt (3).

Alpha-Glucosidase-Hemmer (AGI)

Alpha-Glucosidase-Hemmer gehören zu den nicht-insulinotropen Substanzen und hemmen die Aufspaltung von Di-, Oligo- und Polysacchariden in Monosaccharide im Darm. Dies führt

dosisabhängig zu einer Verzögerung der Verdauung der erwähnten Kohlenhydrate. Dadurch wird insbesondere die aus Kohlenhydraten stammende Glukose langsamer frei und langsamer ins Blut aufgenommen. Auf diese Weise vermindern Alpha-Glucosidase-Hemmer den Blutzuckerspiegel nach den Mahlzeiten (20).

Durch die Verminderung des Blutzuckerspiegels nach den Mahlzeiten entlastet Acarbose auch die Betazellen des Pankreas, eine kompensatorische postprandiale Hyperinsulinämie wird so vermieden. Unter der Behandlung mit Acarbose nehmen die Werte der Nüchternblutglukose und des glykosylierten Hämoglobin (HbA1c) deutlich ab (27). Ähnliche Effekte werden ebenfalls für Miglitol beschrieben (28).

GLP-1-Mimetika

In Deutschland bisher zugelassene GLP-1-Mimetika umfassen Exenatide, Liraglutid, Lixisenatide, Albiglutid und Dulaglutide, die zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus in Kombination mit anderen Antidiabetika oder in Monotherapie angezeigt sind. Alle müssen i.V. gegeben werden (29-33).

GLP-1-Mimetika sind Peptide, die an den Rezeptor für das Inkretin Glukagon-Like-Peptide-1 binden und diesen aktivieren. Dabei wird durch cAMP-gesteuerte intrazelluläre Signalkaskaden in den Betazellen des Pankreas - glukoseabhängig - die Sekretion von Insulin erhöht. Bei sinkender Blutzuckerkonzentration geht daher auch die Insulinsekretion zurück (29). Gleichzeitig wird - ebenfalls glukoseabhängig - durch eine Hemmung der Glukagonsekretion die Glukoseabgabe der Leber reduziert. Aufgrund des Wirkmechanismus ist das Risiko einer Hypoglykämie gering.

Die normale Glukagonsekretion und die Wirkung anderer Hormone als Reaktion auf eine Hypoglykämie bleiben erhalten (29, 33). Eine Verlangsamung der Entleerung des Magens und somit indirekt eine Verringerung der Aufnahmegeschwindigkeit von Glukose wird bei allen zugelassenen GLP-1 Mimetika ebenfalls beschrieben (29-33).

Inhibitoren des Natrium-Glukose Cotransporters 2 (SGLT-2)

Der erste SGLT-2- Inhibitor (Dapagliflozin) wurde im November 2012 für die Monotherapie bei Metforminunverträglichkeit sowie in Kombination mit Insulin und anderen glukosesenkenden Arzneimitteln zugelassen (34).

Inzwischen sind in der EU zwei weitere Substanzen aus dieser Arzneimittelklasse hinzugekommen: Canagliflozin (35) und Empagliflozin (36).

Alle Gliflozine sind auch in Fixkombination mit Metformin (37-39) zugelassen. Weitere Fixkombinationen für Gliflozine wie Saxagliptin/Dapagliflozin sowie Linagliptin/Empagliflozin befinden sich derzeit im Zulassungsverfahren (19).

Die Arzneimittelklasse der SGLT-2 Inhibitoren senkt den Blutzuckerspiegel über eine Hemmung des renalen Natrium-Glukose Cotransporters 2 (SGLT-2). SGLT-2 ist der Haupttransporter, der für die Reabsorption von Glukose aus dem glomerulären Filtrat zurück in den Kreislauf verantwortlich ist. Dabei führt die Hemmung der renalen Rückresorption von Glukose zu einer Erhöhung der Glukoseausscheidung über die Nieren und infolgedessen zu einer Senkung sowohl der Nüchtern- als auch der postprandialen Plasma-Glukosespiegel (34).

Der Wirkmechanismus der Gliflozine ist unabhängig von der Funktion der Betazellen und vom Insulinstoffwechsel; ein Kalorienverlust, sowie eine mit der Glucosurie verbundene leichte Diurese, die zu einer anhaltenden und mäßigen Blutdrucksenkung beitragen könnte, wird ebenfalls beschrieben (34-36).

Bei Patienten mit Risiko für eine Ketoazidose scheint jedoch Vorsicht geboten: Seit Juni 2015 läuft ein Artikel-20 Verfahren zur Bewertung des Risikos diabetischer Ketoazidose bei Anwendung von SGLT-2-Hemmern, welches im Februar in der CHMP Opinion mündete, SGLT-2-Hemmer bei Patienten mit erhöhten Risiko nur mit Vorsicht einzusetzen, sowie die Therapie bei Verdacht auf Ketoazidose abubrechen (40).

Insulin

Insulin, das wichtigste Hormon zur Aufrechterhaltung der Glukosehomöostase, wird in den Betazellen der Langerhansinseln des Pankreas gebildet. Dabei handelt sich um ein über eine Disulfidbrücke verknüpfte, aus zwei Aminosäureketten bestehendes Proteohormon. An den Zielzellen der peripheren Organe (Leber, Muskulatur, Fettgewebe, Niere) entfaltet Insulin seine Wirkung über den Insulinrezeptor mit tyrosinkinase-aktivierten nachgeschalteten Signalkaskaden (41). Insulin fördert die Glukoseaufnahme in peripheren Geweben und supprimiert auch die hepatische Glukoseproduktion, die die basale Hyperglykämie bei Typ-2-Diabetikern unterhält. Weiterhin korrigiert Insulin andere Stoffwechselstörungen, wie z. B. erhöhte Lipolyse. Insulin hat auch einen günstigen Effekt auf den Fettstoffwechsel und das Gerinnungssystem.

Entsprechend ihrem Wirkprofil stehen heute nahezu ausschließlich gentechnisch hergestellte Insuline zur Verfügung. Prinzipiell werden vier Untergruppen (42) unterschieden: schnell wirkendes Insulin (Analoginsuline, wie Insulin-lispro, -aspart, -glulisin und Humaninsulin), intermediär wirkendes Insulin (Humaninsulin, NPH [Neutral Protamine Hagedorn] Verzögerungsinsulin), intermediär wirkendes kombiniert mit schnell wirkendem Insulin (sog. Mischinsulin; Analog- und Humaninsulin), sowie lang wirkendes Insulin (Analoginsuline wie Insulin-glargin, -detemir, -degludec und Humaninsulin) voneinander).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Der Einsatz der verschiedenen Therapieregime (konventionell, intensiviert konventionell, Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika, Insulinpumpentherapie) erfolgt leitliniengerecht aufgrund individueller Bedürfnisse und orientiert sich dabei an der Stoffwechselsituation des Patienten. Sie erfordert i. d. R. eine intensive Schulung des Patienten durch speziell ausgebildetes Fachpersonal (3).

Zusammenfassung der Wirkmechanismen

Antidiabetika führen über unterschiedliche Mechanismen zu einer Blutzuckersenkung:

a) Erhöhung der Insulinsensitivität (Metformin; Glitazone, hier nicht weiter beschrieben), b) Steigerung der Insulinsekretion (Sulfonylharnstoffe; Glinide, hier nicht weiter beschrieben), c) Verzögerung der Glukoseresorption über Hemmung des Abbaus von Di-, Oligo- und Polysacchariden (Alpha-Glucosidase-Hemmer), d) Erhöhung der aktiven Inkretinhormone GLP-1 und GIP durch die Verhinderung des Abbaus durch Hemmung der Dipeptidyl-Peptidase 4 (DPP-4-Inhibitoren) oder durch die Gabe langlebiger GLP-1-Mimetika, die eine glukoseabhängige Insulinsekretion fördern und gleichzeitig die Glukagonsekretion hemmen oder e) Hemmung des renalen Natrium-Glukose Cotransporters 2 (SGLT-2), die über die Hemmung der renalen Rückresorption von Glukose zu einer verstärkten Glukoseausscheidung führt.

Der DPP-4-Inhibitor Sitagliptin führt zu einer effizienten Verbesserung der Glukosehomöostase (Reduktion der Nüchtern- und postprandialen Blutzuckerwerte und des HbA_{1c}). Dabei wird der Blutzuckerspiegel physiologisch über das Inkretinsystem kontrolliert. Somit kommt es zu einer bedarfsgerechten Insulinausschüttung im Anschluss an eine Nahrungsaufnahme ohne ein erhöhtes Hypoglykämierisiko.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Als Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.	nein	29.07.2009	A
Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	nein	21.03.2007	B
Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.	nein	19.12. 2007	C
Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit einem Peroxisomal Proliferator activated Receptor gamma(PPAR γ)-Agonisten (d. h. einem Thiazolidin), wenn die Anwendung eines PPAR γ -Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem PPAR γ -Agonisten den Blutzucker nicht ausreichend senken.	nein	21.03.2007	entfällt – siehe Protokoll der G-BA Beratung vom 20.08.2012 ^b
Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Wirkstoffen den Blutzucker nicht ausreichend senken.	nein	19.12. 2007	D

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit einem PPAR γ -Agonisten und Metformin, wenn die Anwendung eines PPAR γ -Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Wirkstoffen den Blutzucker nicht ausreichend senken.	nein	02.06.2009	entfällt – siehe Protokoll der G-BA Beratung vom 20.08.2012 ^b
Zusätzlich zu Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.	nein	09.11.2009	E
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung Nr.: 2012-B-028 (22. Oktober 2012) (43).			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

BERLIN-CHEMIE AG. Fachinformation Xelevia (Sitagliptin). Stand: Februar 2016. Zugriff am: 18.04.2016. URL: www.fachinfo.de.

GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS 2012. Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung Nr.: 2012-B-028 (22. Oktober 2012).

MSD SHARP & DOHME GMBH 2016a. Fachinformation Januvia (Sitagliptin). Stand Februar 2016. Zugriff am: 17.03.2016. URL: www.fachinfo.de.

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
N/A	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die allgemeinen Angaben zum Arzneimittel, wie administrative Angaben, Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels und zu den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, wurden der Fachinformation von Januvia[®] bzw. Xelevia[®] entnommen bzw. entstammen der Informationsstelle für Arzneispezialitäten - IFA GmbH (Angaben zu den PZNs).

Die Informationen zur Zulassung, Beschreibung der Wirkmechanismen bzw. der Unterschiede im Wirkmechanismus von DPP-4-Hemmern und anderer in Deutschland bereits zugelassener Antidiabetika wurden den Fachinformationen bzw. dem Complete Set of Annexes (EPAR) der entsprechenden Arzneimittel, der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (3), zwei umfangreichen Lehrbüchern zu Diabetes bzw. Pharmakologie und Toxikologie (41, 44), sowie den Angaben in Kap. 2.4 entnommen.

Die Informationen zu Bewertungsverfahren der EMA bzw. Empfehlungen des CHMP entstammen der EMA Homepage.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. BERLIN-CHEMIE AG. Fachinformation Xelevia® (Sitagliptin). Stand: Februar 2016. URL: www.fachinfo.de.
2. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Januvia® (Sitagliptin). Stand: Februar 2016. URL: www.fachinfo.de.
3. Bundesärztekammer (BÄK). Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Kurzfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014. Zugriff am: 15.02.2016. URL: www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de. DOI: 10.6101/AZQ/000215. 2014.
4. Alba M, Shend D, Guan Y, Williams-Herman D, Larson P, Sachs JR, et al. Sitagliptin 100 mg daily effect on DPP-4 inhibition and compound-specific glycemic improvement. DOI: 10.1185/03007990903209514. Current Medical Research and Opinion,. 2009;25(10):2507-14.
5. Lyseng-Williamson KA. Sitagliptin. Drugs. 2007;67(4):587-97.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage III Übersicht über Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Ordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse von sonstigen Produkten. 2016. Zugriff am: 22.04.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-400/AM-RL-III_Verordnungserschraenkungen_2016-02-26.pdf.
7. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Onglyza® (Saxagliptin). Stand: Oktober 2015. URL: www.fachinfo.de.
8. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. EPAR - Product Information Trajenta (Linagliptin). Zugriff am: 22.02.2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf.
9. Novartis Pharma GmbH. EPAR - Product Information Galvus (Vildagliptin). Zugriff am: 22.04.2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000771/WC500020327.pdf.
10. Takeda Pharma A/S. EPAR - Product Information Vipidia (Alogliptin). Zugriff am: 22.04.2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002182/WC500152271.pdf.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

11. European Medicines Agency (EMA). Investigation into GLP-1 based diabetes therapies concluded. Zugriff am:07.03.2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/07/WC500146619.pdf.
12. Fadini GP, Avogaro A, Degli Esposti L, Russo P, Saragoni S, Buda S, et al. Risk of hospitalization for heart failure in patients with type 2 diabetes newly treated with DPP-4 inhibitors or other oral glucose-lowering medications: a retrospective registry study on 127,555 patients from the Nationwide OsMed Health-DB Database. Eur Heart J. 2015;36(36):2454-62.
13. Landgraf R, Kellerer M, Fach E, Gallwitz B, Hamann A, Joost HG, et al. Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft. Aktualisierte Version 2015. Diabetologie und Stoffwechsel. 2015;Supplement 2:97-132.
14. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Janumet® (Sitagliptin/Metformin). Stand: Februar 2016. URL: www.fachinfo.de.
15. Takeda Pharma A/S. EPAR - Product Information Vipdomet (Alogliptin/Metformin). Zugriff am: 17.03.2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002654/WC500152141.pdf.
16. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Komboglyze® (Saxagliptin/Metformin). Stand: Oktober 2015. URL: www.fachinfo.de.
17. Novartis Pharma GmbH. EPAR - Product Information Eucreas (Vildagliptin/Metformin). Zugriff am: 13.05.2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000807/WC500030594.pdf.
18. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. EPAR - Product Information Jentaducto (Linagliptin/Metformin). Zugriff am: 13.05.2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002279/WC500130969.pdf.
19. European Medicines Agency (EMA). Applications for new human medicines under evaluation by the Committee for Medicinal Products for Human Use. April 2016. Zugriff am: 13.05.2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2016/04/WC500205031.pdf.
20. Jacob S, Rosak C. Nicht beta-zytotrop wirkende orale Antidiabetika. Diabetologie in Klinik und Praxis. 6. Auflage: Georg Thieme Verlag; 2011. p. 181-91.
21. Merck Serono GmbH. Fachinformation Glucophage 500 mg/- 850 mg/- 1000 mg (Metformin). Stand: Februar 2015. URL: www.fachinfo.de.
22. Gallwitz B, Joost H-G, Klein HH, Matthaie S. Insulinotrope orale Antidiabetika und inkretinbasierte Therapieform. Diabetologie in Klinik und Praxis. 6. Auflage: Georg Thieme Verlag; 2011. p. 167-80.
23. AbZ Pharma GmbH. Fachinformation Glibenclamid AbZ Tabletten (Glibenclamid). Stand: November 2014. URL: www.fachinfo.de.
24. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Amaryl® (Glimepirid). Stand: Dezember 2015. URL: www.fachinfo.de.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

25. Blume H, Schulte Beckhausen C. Gutachten: Vergleich der Sulfonylharnstoffe Glibenclamid, Glimepirid und Glipizid aus pharmakologischer Sicht. 2012.
26. Nauck M. Wissenschaftliches Gutachten zur Frage "Möglicherweise unterschiedlicher klinischer Konsequenzen einer Behandlung mit den Sulfonylharnstoffen Glibenclamid (Glyburide) und Glipizid(e) in der Behandlung des Typ 2-Diabetes". 2012.
27. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Glucobay® (Acarbose). Stand: Oktober 2014. URL: www.fachinfo.de.
28. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Diastabol® (Miglitol). Stand: Oktober 2010.
29. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Byetta® (Exenatide). Stand: Dezember 2015. URL: www.fachinfo.de.
30. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Fachinformation Eperzan® (Albiglutid). Stand: Dezember 2014. URL: www.fachinfo.de.
31. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Trulicity® (Dulaglutid). Stand: Januar 2016. URL: www.fachinfo.de.
32. Novo Nordisk A/S. Fachinformation Victoza® (Liraglutid). Stand: September 2016. URL: www.fachinfo.de.
33. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. EPAR - Product Information Lyxumia (Lixisenatid). Zugriff am: 14.03.2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002445/WC500140401.pdf.
34. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Forxiga® (Dapagliflozin). Stand: Oktober 2014. URL: www.fachinfo.de.
35. Janssen-Cilag International NV. EPAR - Product Information Invokana (Canagliflozin). Zugriff am: 14.03.2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002649/WC500156456.pdf.
36. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG & Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Jardiance® (Empagliflozin). Stand: Oktober 2015. URL: www.fachinfo.de.
37. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Xigduo® (Dapagliflozin/Metformin). Stand: Oktober 2014. URL: www.fachinfo.de.
38. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG & Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Synjardy® (Empagliflozin/Metformin). Stand: Oktober 2015. URL: www.fachinfo.de.
39. Janssen-Cilag International NV. EPAR - Product Information Vokanamet (Canagliflozin/Metformin). Zugriff am: 14.03.2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002656/WC500166670.pdf.
40. European Medicines Agency (EMA). EMA confirms recommendations to minimise ketoacidosis risk with SGLT2 inhibitors for diabetes. Zugriff am: 18.04.2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2016/02/WC500202388.pdf.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

41. Bretzel RG. Behandlung mit Insulin. Diabetologie in Klinik und Praxis. 6. Auflage: Georg Thieme Verlag; 2011. p. 192-211.
42. Rote Liste. Insuline und Analoga. Zugriff am: 20.04.2016. URL: <http://online.rote-liste.de/suche/hauptgruppe/12-B-1-12016>.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2012-B-028, 2012-B-029. Datum des Gesprächs: 20.08.2012.
44. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Ruth P, Schäfer-Korting M. Diabetes mellitus. Mutschler Arzneimittelwirkungen - Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 9. Auflage: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 2008. p. 419-21.