

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Empagliflozin (Jardiance®)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 28.07.2023

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	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete.....	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

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	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Grundlegender Wirkmechanismus von SGLT2-Inhibitoren [1, 7–9].....	7
Abbildung 2: SGLT2-Inhibitoren schützen die Nieren über vielfältige direkte und indirekte Effekte (adaptiert nach Heerspink (2018) [2])	8
Abbildung 3: Der Effekt der SGLT2-Hemmung auf die Hyperfiltration via Tubuloglomerulärem Feedback (TGF) – postulierter Mechanismus [19, 22] (adaptiert nach Cherney (2014) [22]).	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CKD	Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz)
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
g	Gramm
GLUT	Glucose-Transporter
kcal	Kilokalorie
mg	Milligramm
NHE3	Natrium-Hydrogen Exchanger 3 (Natrium-Protonen-Austauscher 3)
SGLT2	Sodium-Glucose-linked Transporter 2 (natriumabhängiger Glukose-Cotransporter 2)
PZN	Pharmazentralnummer
TGF	tubuloglomeruläres Feedback

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:	Empagliflozin
Handelsname:	Jardiance®
ATC-Code:	A10BK03
ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch	

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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.

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

Pharmazentralnummer (PZN) ^a	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
14016944	EU/1/14/930/012	10 mg	14 Filmtabletten
10262043	EU/1/14/930/014	10 mg	30 Filmtabletten
10262072	EU/1/14/930/018	10 mg	100 Filmtabletten
14016973	EU/1/14/930/003	25 mg*	14 Filmtabletten
10262095	EU/1/14/930/005	25 mg*	30 Filmtabletten
10262132	EU/1/14/930/009	25 mg*	100 Filmtabletten

a: Es sind die in Deutschland verfügbaren Packungen für das zu bewertende Arzneimittel aufgeführt
* Die Dosierung von 25 mg ist nur bei Patienten¹ mit Diabetes mellitus Typ 2 indiziert
mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer

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.

Initial wurde Empagliflozin zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Es folgten Zulassungserweiterungen für die Anwendungsgebiete der chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter sowie erhaltener Ejektionsfraktion. Mit der neuen Zulassung, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, erweitert sich das Anwendungsgebiet von Empagliflozin um die Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz [1].

Empagliflozin (Jardiance[®]) gehört zur Wirkstoffgruppe der natriumabhängigen Glukose-Cotransporter 2 (SGLT2)-Inhibitoren, der Gliflozine: Es hemmt in den proximalen Tubuli der Niere selektiv und reversibel den Natrium-Glukose-Cotransporter 2. Dieser Transporter vermittelt aktiv die Rückresorption von Glukose aus dem Primärharn im Symport mit einem Natrium-Ion. Seine Hemmung führt also zu einer Erhöhung der Glukose- und Natriumkonzentration in dem proximalen Tubulusabschnitt [2, 3].

Die nicht rückresorbierte Glukose wird mit dem Harn ausgeschieden [2]. Eine erhöhte Natriumausscheidung ist dagegen nur transient zu beobachten. Nachgeschaltete andere Natriumtransporter schränken einen Natriumverlust schnell ein, aber die intrarenalen

¹ Im vorliegenden Dossier wird für personenbezogene Bezeichnungen das generische Maskulinum in einem verallgemeinernden Sinne für Personen jeglichen Geschlechtes verwendet.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Verschiebungen der Natriumkonzentration im Primärharn beeinflussen ihrerseits weitere Prozesse innerhalb der Nieren [4–6].

Die Expression von SGLT2 ist fast ausschließlich auf die Nieren begrenzt [3].

Der Wirkmechanismus der SGLT2-Hemmung ist in Abbildung 1 dargestellt.

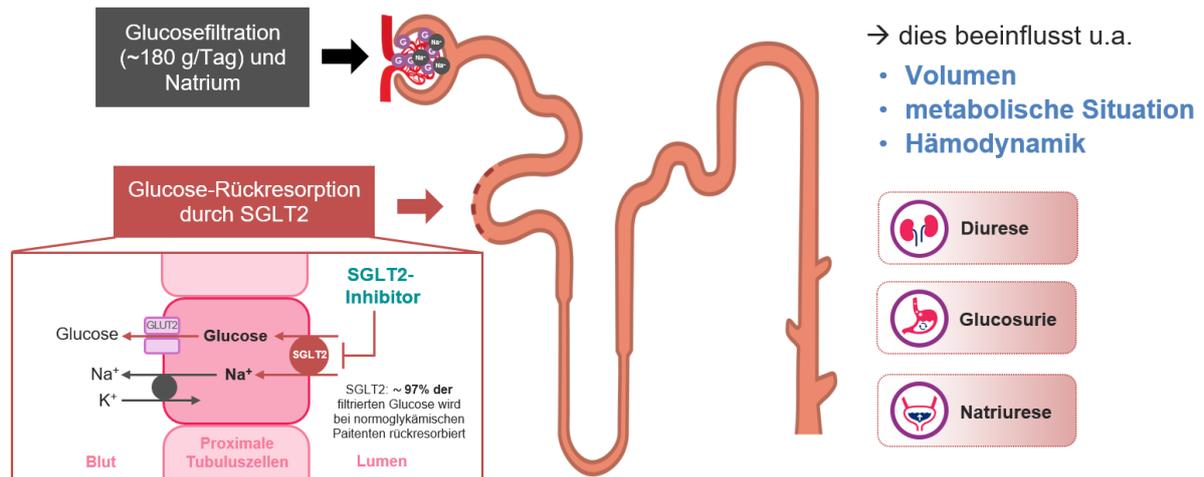


Abbildung 1: Grundlegender Wirkmechanismus von SGLT2-Inhibitoren [1, 7–9]

Die eigentlichen Auswirkungen der SGLT2-Hemmung sind nur in Bezug auf den Blutzucker direkt; alles andere sind nachgeschaltete und indirekte Wirkungen.

Empagliflozin übt durch eine Reihe von pleiotropen Effekten einen vielschichtigen Einfluss auf die Physiologie des Organismus aus [10–12]). Die klinischen Auswirkungen und potenziellen nierenschützenden Mechanismen werden in Abbildung 2 visualisiert. Neben blutzucker- und blutdrucksenkenden sowie gewichtsreduzierenden Effekten, die für SGLT2-Inhibitoren gezeigt wurden, fördern diese Wirkstoffe entzündungshemmende und antifibrotische Mechanismen, verbessern die renale Sauerstoffversorgung und tragen zur Normalisierung der intra-glomerulären Druckverhältnisse in den Nieren bei [2].

Die protektiven Eigenschaften, die SGLT2-Inhibitoren auf homöostatische Prozesse ausüben, sind im Weiteren detaillierter beschrieben.

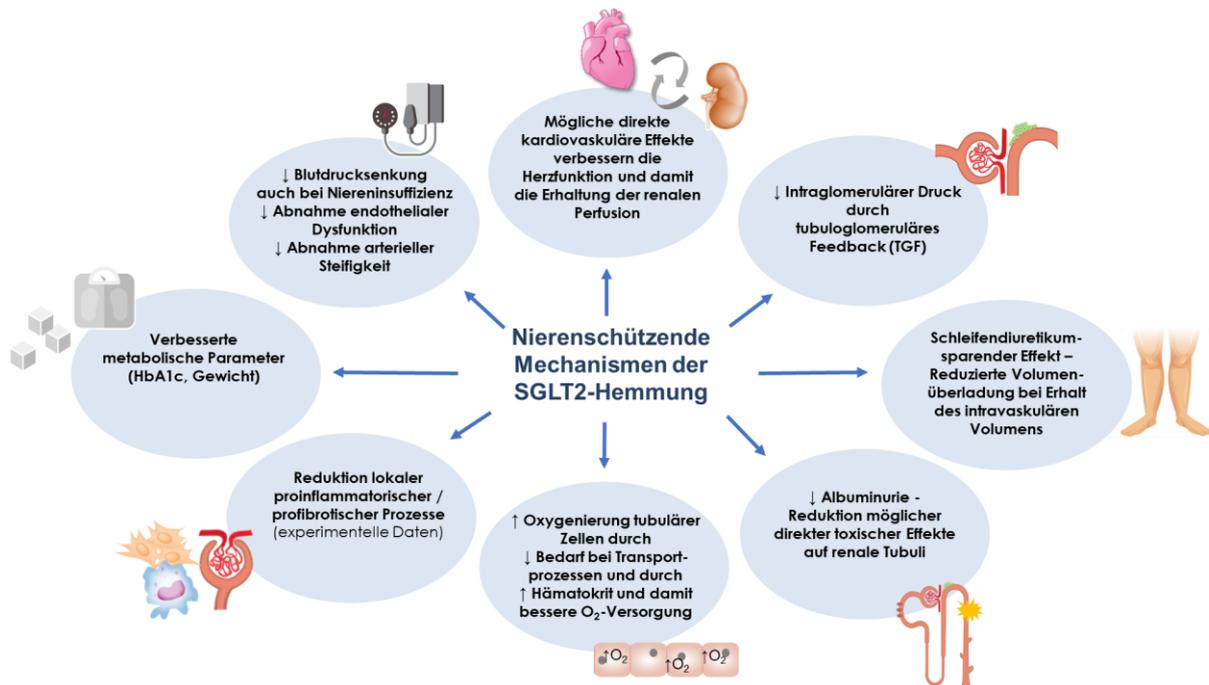


Abbildung 2: SGLT2-Inhibitoren schützen die Nieren über vielfältige direkte und indirekte Effekte (adaptiert nach Heerspink (2018) [2])

Durch die Bindung von Empagliflozin an SGLT2 wird die renale Glukose-Rückresorption verringert und bewirkt infolgedessen eine erhöhte Glukoseausscheidung über den Urin [9, 13]. Hierdurch wird beim Diabetiker der Blutzuckerspiegel gesenkt. Da aber ein weiterer Glukose-Rücktransporter sowie alle anderen glykämischen Regulationsmechanismen des Körpers nicht beeinflusst werden, birgt der Glukoseverlust über den Urin kein Hypoglykämierisiko [1, 14].

Die Glukoseausscheidung findet vermehrt bei Patienten mit Diabetes statt, in geringerem Maße aber auch beim Nicht-Diabetiker [2, 15]. Eine ausgeschiedene Zuckermenge von 70-80 g/Tag bedeutet einen Energieverlust von bis zu 300 kcal [2]. Die durch SGLT2-Hemmung induzierte Glucosurie führt zu Kalorienverlust und damit zu einer verstärkten Verstoffwechslung von Körperfett zur Energiegewinnung. Als Folge kommt es unter Empagliflozin zu einer Gewichtsreduktion, die bei hohem Blutzucker und dadurch auch hoher Glukoseausscheidung ebenfalls beim Diabetiker i.d.R. ausgeprägter ausfällt als beim Nicht-Diabetiker [11, 16–19].

Gleichzeitig bewirkt der Kalorienverlust im Körper etwas ähnliches wie einen Nüchtern- bzw. Hungerzustand, in dem der Metabolismus von Glukoseutilisation auf die Herstellung und den Verbrauch von Ketonkörpern umschwenkt bzw. diesen Stoffwechselweg stärker nutzt. Dies wirkt sich wahrscheinlich insbesondere auf Herz- und Nierengewebe günstig aus, da hier die Zellen Ketonkörper sehr gut als Energiequelle nutzen können („Fuel-Hypothese“) [20].

Die intrarenale Verschiebung der Natriumkonzentration durch SGLT2-Inhibition bedingt eine Senkung und damit Normalisierung der glomerulären Filtrationsrate durch das „tubuloglomeruläre Feedback“ (TGF). Nicht rückresorbiertes Natrium im Tubuluslumen wird zur Macula densa transportiert und verstärkt dort im Rahmen des TGF die Freisetzung von

Adenosin. Durch reaktive Engstellung der zuführenden Gefäße im Glomerulum wird dort der Druck und damit die Filtrationsleistung vermindert und durch diese „Stressreduktion“ das Glomerulum als Funktionseinheit geschützt [5, 21, 22]. Bei einer bereits gestörten Filtrationsbarriere führt die Druckentlastung in den Glomeruli gleichzeitig zu einer geringeren Filtration von Albumin, einem Protein, das sich im nachgeschalteten Tubulussystem in höherer Konzentration schädlich auswirkt [2, 22, 23]. Insgesamt werden die Nephronen durch die Druckminderung geschont und geschützt. Dieser Mechanismus wird in Abbildung 3 dargestellt.

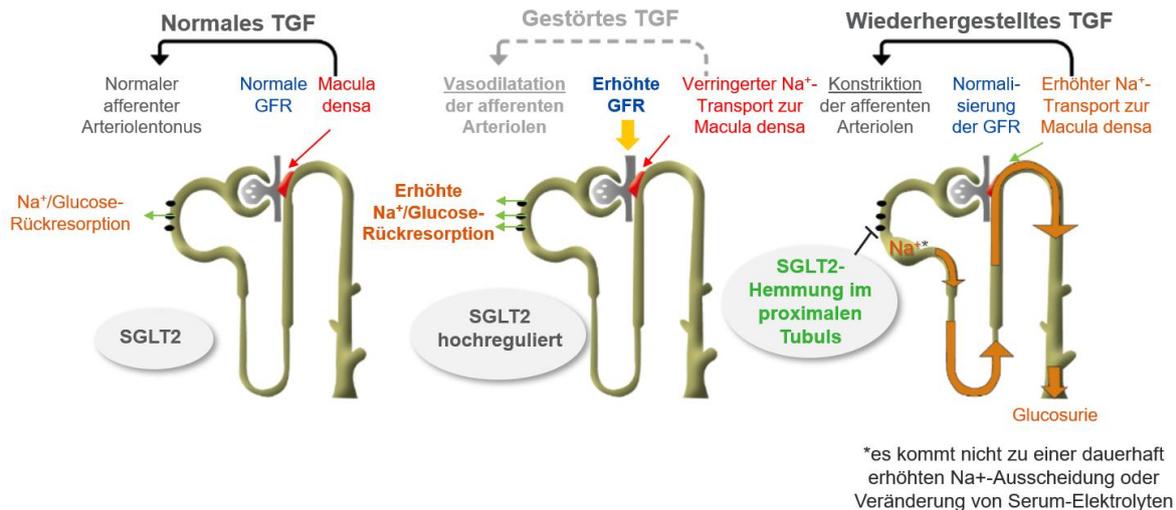


Abbildung 3: Der Effekt der SGLT2-Hemmung auf die Hyperfiltration via Tubuloglomerulärem Feedback (TGF) – postulierter Mechanismus [18, 21] (adaptiert nach Cherney (2014) [21]).

Nach einer initialen vorübergehenden Reduktion der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) verringert sich durch diese Mechanismen der jährliche eGFR-Abfall bei einer Langzeitbehandlung mit Empagliflozin. Eine stabilere Nierenfunktion wird erreicht [14, 24–26] und das Eintreten eines terminalen Nierenversagens kann damit hinausgezögert werden [2, 14, 27].

Es wird angenommen, dass im weiteren Verlauf die erhöhte Natriumkonzentration im Primärharn in distalen Tubulussegmenten dazu führt, dass dortige Transporter mehr arbeiten müssen, um Natrium wieder rückzuresorbieren (Empagliflozin bewirkt keine Schwankungen der Serumelektrolyte), so dass im medullären Bereich der Niere eine leichte, lokale Hypoxie entsteht und demzufolge mehr Erythropoetin gebildet wird [28]. Dies wiederum führt zu einem Hämatokritanstieg und in der Folge – zusammen mit der durch den Glukoseverlust leicht ketogenen Stoffwechsellage – zu einer besseren Versorgung der Körperzellen mit Nährsubstraten und Sauerstoff, wovon auch die Nieren selbst profitieren [2, 29].

Zudem hat eine veränderte Natriumkonzentration im Primärharn Einfluss auf die Regulation des Körperblutdrucks und die Volumenregulation. Die durch die Therapie mit Empagliflozin gesteigerte Glukoseausscheidung sowie in geringerem Maße erhöhte Natriumausscheidung bewirken eine osmotische Diurese [12, 13]. Weitere Mechanismen wie Modulation des Renin-

Angiotensin-Aldosteron-Systems und Reduktion des Sympathikotonus werden ebenfalls angenommen [30]. Daraus resultierende Effekte sind die Senkung des intravaskulären Volumens sowie des systolischen Blutdruckes und durch Effekte vorrangig auf das interstitielle Volumen auch eine Entwässerung des Gewebes [31].

Zusätzlich kommt es zu einer Verbesserung der Endothelfunktion und der arteriellen Gefäßsteifigkeit und einer signifikanten Erhöhung des Hämatokrits [11, 12, 16, 17, 32]. Kardiale Stressfaktoren werden vermindert und die myokardiale Sauerstoffverfügbarkeit verbessert. Als positive Folge dieser hämodynamischen, der metabolischen und weiterer Effekte kommt es zur Entlastung des Herzens und zur Risikoreduktion für Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz. Die verbesserte kardiale Funktion hat wiederum günstige Auswirkungen auf die Nierendurchblutung und Nierenfunktion [12].

Durch die Hemmung von SGLT2 kann eine vermehrte Rückresorption von Glukose über den weiter distal im Tubulussystem befindlichen, kapazitär begrenzten Glucose-Transporter GLUT-9 im Austausch gegen Harnsäure stattfinden. Dies führt zu einer vermehrten Harnsäureausscheidung mit dem Urin und Senkung des Harnsäurespiegels im Blut [14, 32, 33] – ein Effekt, der sich günstig auf das erhöhte Risiko für Gicht insbesondere bei Diabetespatienten auswirken kann [34].

Neben der SGLT2-Inhibition wird für die Gliflozine ein direkter hemmender Effekt auf Natrium-Protonen-Austauschers 3 (NHE3) diskutiert. Dies bewirkt zum einen am Herzmuskel Verschiebungen von Natrium und Calciumkonzentrationen, was sich stabilisierend auf die Herzmuskelzellen auswirken könnte [35]. Zum anderen bewirkt eine reduzierte NHE3-Aktivität im Tubulussystem der Nieren eine weitere Erhöhung der Natriumkonzentration im Primärharn und verstärkt Diurese und Natriurese zusätzlich [14, 32].

Schließlich werden unter Therapie mit SGLT2-Inhibitoren inflammatorische Marker (Nuklearfaktor-kappa-B; Interleukin-6), Fibrose-assoziierte Marker (Fibronectin, transformierender Wachstumsfaktor-beta) sowie Marker für tubuläre Schädigung reduziert [2, 14, 22].

Zusammenfassung

Bei Empagliflozin handelt es sich um einen oral verfügbaren, potenten und hochselektiven SGLT2-Inhibitor, der nun für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD) unabhängig vom Diabetes- und Albuminurie-Status zur Verfügung steht. In verschiedenen Phase-III-Studien wurde für den Wirkstoff ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis in einer breiten Patientenpopulation untersucht und bestätigt. Neben einem blutzuckersenkenden Effekt zeigte Empagliflozin in einem umfangreichen Studienprogramm kardio- und nephroprotektive Eigenschaften. Die Ergebnisse der EMPA-KIDNEY-Studie belegen eine Risikoreduktion für eine gravierende Progression der Nierenerkrankung, das Eintreten von Nierenversagen sowie eine Vermeidung von Krankenhausaufenthalten bei einem breiten Spektrum von Patienten mit CKD. Die Daten zeigen eine deutlich positive Wirksamkeit von Empagliflozin und günstige Effekte auf die Nierenfunktion und somit einen signifikanten Nutzen für Menschen mit CKD.

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
Jardiance wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz.	nein	24.07.2023	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Angaben wurden der Fachinformation von Empagliflozin (Jardiance[®]) entnommen [1].

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
<u>Diabetes mellitus Typ 2^a</u> Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht ausreichend behandeltem Diabetes mellitus Typ 2 als Ergänzung zu Diät und Bewegung angewendet <ul style="list-style-type: none"> – als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird – zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes. 	22.05.2014 ^b
<u>Herzinsuffizienz</u> Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz angewendet.	03.03.2022 ^c
a: Aktueller Wortlaut des Anwendungsgebiets (Änderung der Zulassung mit Datum 19.01.2017). b: Datum der Erteilung der Erstzulassung für Empagliflozin (Jardiance [®]). c: Mit der Erteilung der Zulassung am 03.03.2022 wurde das am 17.06.2021 zugelassene Anwendungsgebiet „Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet“ auf alle Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz erweitert.	

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.

Die Angaben wurden der Fachinformation von Empagliflozin (Jardiance[®]) entnommen [1].

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 Angaben zum Wirkmechanismus von Empagliflozin wurden der aktuellen Fachinformation sowie der Sekundärliteratur entnommen [1].

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. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. EPAR - Produktinformation. Jardiance; Stand: Juli 2023; 2023.
2. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int* 2018; 94(1):26–39. doi: 10.1016/j.kint.2017.12.027.
3. Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition--a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9(7):551–9. doi: 10.1038/nrd3180.
4. Mazer CD, Hare GMT, Connelly PW, Gilbert RE, Shehata N, Quan A et al. Effect of Empagliflozin on Erythropoietin Levels, Iron Stores, and Red Blood Cell Morphology in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease. *Circulation* 2020; 141(8):704–7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044235.
5. Heerspink HJL, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZI. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation* 2016; 134(10):752–72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887.
6. Al-Jobori H, Daniele G, Cersosimo E, Triplitt C, Mehta R, Norton L et al. Empagliflozin and Kinetics of Renal Glucose Transport in Healthy Individuals and Individuals With Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2017; 66(7):1999–2006. doi: 10.2337/db17-0100.
7. Bakris GL, Fonseca VA, Sharma K, Wright EM. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Kidney Int* 2009; 75(12):1272–7. doi: 10.1038/ki.2009.87.
8. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia* 2017; 60(2):215–25. doi: 10.1007/s00125-016-4157-3.
9. Heise T, Jordan J, Wanner C, Heer M, Macha S, Mattheus M et al. Pharmacodynamic Effects of Single and Multiple Doses of Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes. *Clin Ther* 2016; 38(10):2265–76. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.09.001.
10. Seoudy AK, Schulte DM, Hollstein T, Böhm R, Cascorbi I, Laudes M. Gliflozins for the Treatment of Congestive Heart Failure and Renal Failure in Type 2 Diabetes. *Dtsch Arztebl Int* 2021; 118(Forthcoming):122–9. doi: 10.3238/arztebl.m2021.0016.
11. Cherney DZI, Cooper ME, Tikkanen I, Pfarr E, Johansen OE, Woerle HJ et al. Pooled analysis of Phase III trials indicate contrasting influences of renal function on blood pressure, body weight, and HbA1c reductions with empagliflozin. *Kidney Int* 2018; 93(1):231–44. doi: 10.1016/j.kint.2017.06.017.

12. Seufert J, Galle J-C, Manning M, Schmid V, Lehrke M. Empagliflozin reduziert das Risiko für Mortalität sowie makro- und mikrovaskuläre Komplikationen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und bestehender kardiovaskulärer Erkrankung. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2017; 12(04):294–306. doi: 10.1055/s-0043-112658.
13. Frampton JE. Empagliflozin: A Review in Type 2 Diabetes. *Drugs* 2018; 78(10):1037–48. doi: 10.1007/s40265-018-0937-z.
14. Dumann E, Haller H, Menne J. SGLT2-Inhibitoren bei diabetischer Nephropathie. *Nephrologe* 2020; 15(3):153–62. doi: 10.1007/s11560-020-00410-0.
15. Seman L, Macha S, Nehmiz G, Simons G, Ren B, Pinnetti S et al. Empagliflozin (BI 10773), a Potent and Selective SGLT2 Inhibitor, Induces Dose-Dependent Glucosuria in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2013; 2(2):152–61. doi: 10.1002/cpdd.16.
16. Herrington WG, Preiss D, Haynes R, Eynatten M von, Staplin N, Hauske SJ et al. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. *Clin Kidney J* 2018; 11(6):749–61. doi: 10.1093/ckj/sfy090.
17. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(5):369–84. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70208-0.
18. Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial (incl. Suppl.). *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(9):691–700. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70120-2.
19. Shi Y, Si Y, Fu R, Zhang M, Jiang K, Dai W et al. Efficacy and safety of SGLT-2i in overweight/obese, non-diabetic individuals: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endokrynol Pol* 2022; 73(1):71–80. doi: 10.5603/EP.a2021.0102.
20. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, Astiarraga B, Heise T, Bizzotto R et al. Shift to Fatty Substrate Utilization in Response to Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Subjects Without Diabetes and Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2016; 65(5):1190–5. doi: 10.2337/db15-1356.
21. Cherney DZI, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, Lee A et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2014; 129(5):587–97. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081.
22. Bailey CJ, Day C, Bellary S. Renal Protection with SGLT2 Inhibitors: Effects in Acute and Chronic Kidney Disease. *Curr Diab Rep* 2022; 22(1):39–52. doi: 10.1007/s11892-021-01442-z.
23. Jheng H-F, Tsai P-J, Chuang Y-L, Shen Y-T, Tai T-A, Chen W-C et al. Albumin stimulates renal tubular inflammation through an HSP70-TLR4 axis in mice with early diabetic nephropathy. *Dis Model Mech* 2015; 8(10):1311–21. doi: 10.1242/dmm.019398.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

24. Zannad F. EMPEROR-Preserved Empagliflozin and Outcomes in Heart Failure with EF >40% and Chronic Kidney Disease. *Kidney Week 2021, Ann Mtg of the American Society of Nephrology, Virtual, 04 Nov 2021 - 07 Nov 2021; 2021.*
25. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Zeller C, Anker SD, Butler J et al. Cardiac and Kidney Benefits of Empagliflozin in Heart Failure Across the Spectrum of Kidney Function: Insights From EMPEROR-Reduced. *Circulation* 2021; 143(4):310–21. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051685.
26. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, Eynatten M von, Mattheus M et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4):323–34. doi: 10.1056/NEJMoa1515920.
27. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2023; 388(2):117–27. doi: 10.1056/NEJMoa2204233.
28. Sano M, Takei M, Shiraishi Y, Suzuki Y. Increased Hematocrit During Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Therapy Indicates Recovery of Tubulointerstitial Function in Diabetic Kidneys. *J Clin Med Res* 2016; 8(12):844–7. doi: 10.14740/jocmr2760w.
29. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a Shift in Fuel Energetics Explain the Beneficial Cardiorenal Outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study? A Unifying Hypothesis. *Diabetes Care* 2016; 39(7):1115–22. doi: 10.2337/dc16-0542.
30. Gupta R, Maitz T, Egeler D, Mehta A, Nyaeme M, Hajra A et al. SGLT2 inhibitors in hypertension: Role beyond diabetes and heart failure. *Trends Cardiovasc Med* 2022. doi: 10.1016/j.tcm.2022.05.005.
31. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia* 2018; 61(10):2108–17. doi: 10.1007/s00125-018-4670-7.
32. Leoncini G, Russo E, Bussalino E, Barnini C, Viazzi F, Pontremoli R. SGLT2is and Renal Protection: From Biological Mechanisms to Real-World Clinical Benefits. *Int J Mol Sci* 2021; 22(9). doi: 10.3390/ijms22094441.
33. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, Nakai Y, Yamaguchi J, Nakanishi T et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos* 2014; 35(7):391–404. doi: 10.1002/bdd.1909.
34. Ferreira JP, Inzucchi SE, Mattheus M, Meinicke T, Steubl D, Wanner C et al. Empagliflozin and uric acid metabolism in diabetes: A post hoc analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24(1):135–41. doi: 10.1111/dom.14559.
35. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Zannad F. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for the Treatment of Patients With Heart Failure: Proposal of a Novel Mechanism of Action. *JAMA Cardiol* 2017; 2(9):1025–9. doi: 10.1001/jamacardio.2017.2275.