

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Forxiga® 5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1 : 1) 1 H₂O, entsprechend 5 mg Dapagliflozin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede 5 mg Tablette enthält 25 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Gelbe, bikonvexe, runde Filmtabletten mit einem Durchmesser von 0,7 cm und der Prägung „5“ auf der einen und der Prägung „1427“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Typ-2-Diabetes mellitus

Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung

- als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Typ-2-Diabetes.

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

Typ-1-Diabetes mellitus

Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Typ-1-Diabetes mellitus in Ergänzung zu Insulin bei Patienten mit einem BMI ≥ 27 kg/m², wenn Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert.

Herzinsuffizienz

Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Typ-2-Diabetes mellitus

Die empfohlene Dosis ist 10 mg Dapagliflozin einmal täglich.

Wenn Dapagliflozin in Kombination mit Insulin oder einem insulinotropen Wirkstoff, wie z.B. einem Sulfonylharnstoff, angewendet wird, kann eine niedrigere Dosis des Insulins oder des insulinotropen Wirkstoffs in Erwägung gezogen werden, um das Risiko für eine Hypoglykämie zu senken (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Typ-1-Diabetes mellitus

Die Behandlung mit Forxiga muss von einem Spezialisten für Typ-1-Diabetes initiiert und überwacht werden.

Die empfohlene Dosis ist 5 mg einmal täglich.

Dapagliflozin darf nur in Ergänzung zu Insulin angewendet werden.

Vor Beginn einer Behandlung mit Dapagliflozin

- Risikofaktoren für eine diabetische Ketoazidose (DKA) sollten bewertet werden (siehe Abschnitt 4.4).
- Es sollte sichergestellt sein, dass die Ketonkörper-Spiegel normal sind. Wenn die Ketonkörper-Werte erhöht sind (beta-Hydroxybutyrat-Blutwerte größer 0,6 mmol/l oder Urin-Ketonkörper eins Plus (+)), sollte die Behandlung mit Dapagliflozin so lange nicht begonnen werden, bis die Ketonkörper-Spiegel wieder normal sind (siehe Abschnitt 4.4).
- Es sollte sichergestellt sein, dass der Patient die Fähigkeit besitzt, Ketonkörper-Spiegel zu überwachen.
- Es wird empfohlen, dass Patienten vor Beginn der Behandlung mit Dapagliflozin über einen Zeitraum von ein bis zwei Wochen mehrere Ketonkörper-Ausgangswerte bestimmen, und dass Patienten sich damit vertraut machen, wie ihre Verhaltensweisen und ihre Lebensgewohnheiten ihre Ketonkörper-Spiegel beeinflussen.
- Patienten sollten in einer speziellen Schulung über das Risiko einer DKA informiert werden, wie Risikofaktoren, Anzeichen und Symptome einer DKA zu erkennen sind, wie und wann Ketonkörper-Spiegel zu überwachen sind und welche Maßnahmen bei erhöhten Ketonkörper-Werten zu ergreifen sind (siehe Abschnitt 4.4).
- Vor Beginn einer Behandlung mit Dapagliflozin wird die Korrektur eines Volumengangs bei Patienten in entsprechendem Zustand empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Um eine Hypoglykämie zu vermeiden, sollte bei der ersten Dosis von Dapagliflozin eine 20%ige Reduktion des ersten Insulinbolus zu einer Mahlzeit in Erwägung gezogen werden. Nachfolgende Bolus-Dosen sollten den Blutzucker-Werten entsprechend individuell angepasst werden. Eine Reduktion des Basalinsulins wird zu Beginn der Behandlung mit Dapagliflozin nicht empfohlen. Anschließend sollte das Basalinsulin den Blutzucker-Werten entsprechend individuell angepasst werden. Sofern erforderlich, sollte eine Reduktion der Insulindosis mit Vorsicht erfolgen, um eine Ketose und eine DKA zu vermeiden.

Ketonkörper-Überwachung während der Behandlung

Während der ersten ein bis zwei Wochen der Behandlung mit Dapagliflozin sollten die Ketonkörper regelmäßig überwacht werden. Danach sollte die Häufigkeit der Überprüfung der Ketonkörper-Spiegel entsprechend dem Lebensstil des Patienten und/oder den Risikofaktoren individuell angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten sollten über die Maßnahmen, die bei erhöhten Ketonkörper-Spiegeln zu er-

greifen sind, informiert werden. Die empfohlenen Maßnahmen sind in Tabelle 1 auf Seite 2 aufgelistet. Die Messung der Ketonkörper-Spiegel im Blut ist der Messung im Urin vorzuziehen.

Herzinsuffizienz

Die empfohlene Dosis ist 10 mg Dapagliflozin einmal täglich.

In der DAPA-HF-Studie wurde Dapagliflozin zusammen mit anderen Herzinsuffizienz-Therapien angewendet (siehe Abschnitt 5.1).

Besondere Patientengruppen

Behandlung des Diabetes mellitus bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate [GFR] < 60 ml/min sollte keine Behandlung zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle mit Forxiga begonnen werden, und bei einer GFR, die dauerhaft weniger als 45 ml/min beträgt, sollte es abgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2), da die glykämische Wirksamkeit von der Nierenfunktion abhängig ist.

Basierend auf der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Behandlung der Herzinsuffizienz bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Basierend auf der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit Dapagliflozin bei der Behandlung der Herzinsuffizienz bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min).

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter oder moderater Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird eine Anfangsdosis von 5 mg empfohlen. Wenn diese gut vertragen wird, kann die Dosis, wenn indiziert, auf 10 mg erhöht werden (siehe Abschnitte 4.1 der Fachinformation der 10-mg-Stärke, 4.4 und 5.2).

Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus

Forxiga 10 mg wird nicht zur Behandlung der Herzinsuffizienz bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Es wird keine Dosisanpassung aufgrund des Alters empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dapagliflozin bei Kindern im Alter von 0 bis < 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Forxiga kann einmal täglich zu jeder beliebigen Tageszeit unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden. Die Tabletten müssen als Ganzes geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Tabelle 1

Klinisches Stadium	Blut-Ketonkörper (beta-Hydroxybutyrat)	Urin-Ketonkörper	Maßnahmen
Ketonämie	0,6–1,5 mmol/l	Spuren oder gering +	Der Patient muss möglicherweise zusätzliches Insulin injizieren und Wasser trinken. Der Patient sollte seinen Blutzucker messen und erwägen, zusätzliche Kohlenhydrate zu sich zu nehmen, wenn der Glucose-Spiegel normal oder niedrig ist. Der Ketonkörper-Spiegel sollte nach zwei Stunden erneut gemessen werden. Der Patient sollte sofort ärztlichen Rat einholen und die Einnahme von Dapagliflozin beenden, wenn die Spiegel bestehen bleiben und Symptome auftreten.
Bevorstehende DKA	> 1,5–3,0 mmol/l	Mittel ++	Der Patient sollte sofort ärztlichen Rat einholen und Dapagliflozin absetzen. Der Patient muss möglicherweise zusätzliches Insulin injizieren und Wasser trinken. Der Patient sollte seinen Blutzucker messen und erwägen, zusätzliche Kohlenhydrate zu sich zu nehmen, wenn der Glucose-Spiegel normal oder niedrig ist. Der Ketonkörper-Spiegel sollte nach zwei Stunden erneut gemessen werden.
Wahrscheinliche DKA	> 3,0 mmol/l	Hoch bis sehr hoch +++ /++++	Der Patient sollte sich unverzüglich in eine Notaufnahme begeben und Dapagliflozin absetzen. Der Patient muss möglicherweise zusätzliches Insulin anwenden und Wasser trinken. Der Patient sollte seinen Blutzucker messen und erwägen, zusätzliche Kohlenhydrate zu sich zu nehmen, wenn der Glucosespiegel normal oder niedrig ist.

Bei Patienten, die Dapagliflozin für die Behandlung von sowohl Herzinsuffizienz als auch Typ-2-Diabetes mellitus erhalten, sollte eine zusätzliche Glucose-senkende Behandlung erwogen werden, wenn die GFR dauerhaft unter 45 ml/min fällt.

Leberfunktionsstörung

Es liegen begrenzte Erfahrungen aus klinischen Studien zu Patienten mit Leberfunktionsstörung vor. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist die Exposition gegenüber Dapagliflozin erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Anwendung bei Patienten mit Risiko für das Auftreten eines Volumenmangels und/oder Hypotonie

Aufgrund des Wirkmechanismus steigert Dapagliflozin die Diurese, dies kann zu einer mäßigen Abnahme des Blutdrucks führen, welches in klinischen Studien beobachtet wurde (siehe Abschnitt 5.1). Dies kann bei Patienten mit sehr hohem Blutzuckerspiegel ausgeprägter sein.

Mit Vorsicht sollte bei Patienten vorgegangen werden, für die ein Dapagliflozin-induzierter Blutdruckabfall ein Risiko darstellen könnte, wie zum Beispiel Patienten, die eine antihypertensive Behandlung erhalten mit einer Hypotonie in der Vorgeschichte, oder ältere Patienten.

Im Falle interkurrenter Erkrankungen, die zu einem Volumenmangel führen können (z. B. eine gastrointestinale Erkrankung), wird eine sorgfältige Überwachung des Volumenstatus (z. B. körperliche Untersuchung, Messungen des Blutdrucks, Labortests einschließlich Hämatokriten und Elektrolyte) empfohlen. Bei Patienten, die einen Volumenmangel entwickeln, wird ein zeitweiliges Absetzen der Behandlung mit Dapagliflozin empfohlen, bis der Volumenmangel korrigiert worden ist (siehe Abschnitt 4.8).

Diabetische Ketoazidose

Natrium-Glucose-Cotransporter-2-(SGLT-2)-Inhibitoren sollten bei Patienten mit einem erhöhten DKA-Risiko mit Vorsicht angewendet werden. 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-1-Diabetes, 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.

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.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nierenfunktionsstörung

Behandlung des Diabetes mellitus

Die glykämische Wirksamkeit von Dapagliflozin ist von der Nierenfunktion abhängig. Die Wirksamkeit ist bei Patienten mit moderater Nierenfunktionsstörung reduziert und bleibt wahrscheinlich bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung aus (siehe Abschnitte 4.2, 5.1 und 5.2). Bei Personen mit moderater Niereninsuffizienz (GFR < 60 ml/min) hatte ein höherer Anteil an mit Dapagliflozin behandelten Personen Nebenwirkungen im Sinne eines Anstiegs von Kreatinin, Phosphor, Parathormon (PTH) und Hypotonie im Vergleich zu Placebo.

Bei Patienten mit einer GFR < 60 ml/min sollte keine Behandlung mit Forxiga zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle im Rahmen der Behandlung des Diabetes mellitus begonnen werden, und bei einer

GFR, die dauerhaft weniger als 45 ml/min beträgt, sollte es abgesetzt werden. Die Anwendung von Forxiga wurde bei schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz (*end-stage renal disease*, ESRD) nicht untersucht.

Eine Kontrolle der Nierenfunktion wird wie folgt empfohlen:

- vor Beginn der Therapie mit Dapagliflozin und danach mindestens einmal jährlich (siehe Abschnitte 4.2, 4.8, 5.1 und 5.2).
- vor Beginn einer gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die die Nierenfunktion beeinträchtigen können, und danach in regelmäßigen Abständen.
- bei einer Nierenfunktion mit GFR-Werten < 60 ml/min mindestens 2- bis 4-mal pro Jahr.

Behandlung der Herzinsuffizienz

Es gibt nur begrenzte Erfahrung mit Dapagliflozin bei der Behandlung der Herzinsuffizienz bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min).

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

Bei Patienten, die wegen eines größeren chirurgischen Eingriffs oder einer akuten schweren Krankheit hospitalisiert werden, ist die Behandlung zu unterbrechen. Bei diesen Patienten wird eine Überwachung der Ketonkörper-Konzentration empfohlen. Die Ermittlung der Ketonkörper-Konzentration im Blut ist der Ermittlung der Konzentration im Urin vorzuziehen. Die Behandlung mit Dapagliflozin kann fortgesetzt werden, wenn die Ketonkörper-Konzentration normal ist und sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat.

Typ-2-Diabetes mellitus

Seltene Fälle von DKA, einschließlich lebensbedrohlicher und tödlicher Fälle, wurden bei Patienten berichtet, die eine Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren einschließlich Dapagliflozin erhielten. In einer Reihe von Fällen zeigte sich ein untypisches Krankheitsbild mit nur mäßig erhöhtem Blutzuckerspiegel unter 14 mmol/l (250 mg/dl).

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

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.

Typ-1-Diabetes mellitus

Dapagliflozin ist nicht für die Behandlung der Herzinsuffizienz bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus untersucht worden. Die Behandlung dieser Patienten mit Dapagliflozin 10 mg wird nicht empfohlen.

In Studien zu Typ-1-Diabetes mellitus mit Dapagliflozin hatten Patienten eine höhere Anzahl an DKA-Ereignissen verglichen mit der Placebogruppe (siehe Abschnitt 4.8).

Vor Beginn der Behandlung mit Dapagliflozin

Vor Behandlungsbeginn sollten die Patienten bezüglich ihres DKA-Risikos bewertet werden.

Eine Behandlung mit Dapagliflozin sollte nicht begonnen werden, wenn Patienten ein höheres DKA-Risiko haben, wie:

- Patienten mit niedrigem Insulinbedarf.
- Patienten, deren Insulindosis nicht optimal ist, oder die kürzlich Schwierigkeiten bezüglich ihrer Therapieadhärenz oder wiederholten Fehlern bei der Insulindosierung hatten und bei denen es unwahrscheinlich ist, dass sie eine angemessene Insulindosierung einhalten.
- Patienten mit erhöhtem Insulinbedarf aufgrund einer akuten Erkrankung oder einer Operation.
- Patienten, die darauf bestehen, kalorische Einschränkungen, Kohlenhydrat-Einschränkungen oder eine ketogene Diät beizubehalten, oder die dauerhaft Insulin unterdosieren (z. B. um in einem lipolytischen Zustand zu bleiben).
- Patienten mit kürzlichen oder wiederholten DKA in der Vorgeschichte.

- Patienten mit erhöhten Ketonkörper-Werten (BHB-Wert ist größer als 0,6 mmol/l oder Urin-Ketonkörper eins Plus (+)). Wenn die Ketonkörper erhöht sind (beta-Hydroxybutyrat-Blutwerte 0,6 mmol/l oder größer), sollte die Behandlung mit Dapagliflozin so lange nicht begonnen werden, bis die Ketonkörper-Spiegel wieder normal sind (siehe Abschnitt 4.2).
- Patienten, die nicht in der Lage oder nicht willens sind, Ketonkörper zu überwachen.
- Patienten mit exzessivem Alkoholkonsum oder die Drogen nehmen.

Patienten, die eine Insulin-Infusionspumpe tragen, haben ein höheres DKA-Risiko. Sie sollten Erfahrung haben mit der Anwendung der Pumpe, den gängigen Strategien zur Fehlerbehebung, wenn Unterbrechungen der Insulinabgabe über die Pumpe auftreten (Probleme mit der Insertionsstelle, verstopfter Schlauch, leeres Reservoir usw.) sowie mit der Anwendung von zusätzlichen Insulin-Injektionen mittels Pen oder Spritze bei Bedarf im Fall einer Störung der Pumpe. Patienten sollten erwägen, die Ketonkörper-Spiegel drei bis vier Stunden nach einem Wechsel von Pumpenbestandteilen zu überwachen. Patienten, die eine Pumpe tragen, sollten ihre Ketonkörper-Spiegel auch bei jedem Verdacht auf eine Insulin-Unterbrechung prüfen, unabhängig vom Blutzucker-Spiegel. Insulin sollte innerhalb von 2 Stunden nach einem unerklärten hohen Blutzucker/Ketonkörper-Wert injiziert werden und die Behandlung mit Dapagliflozin sollte unterbrochen werden.

- Patienten sollten über das Risiko einer DKA aufgeklärt werden mit Betonung darauf, dass eine DKA auch bei Blutzucker-Werten unter 14 mmol/l (250 mg/dl) auftreten kann.
- Der Patient sollte darüber informiert werden, wie Risikofaktoren zu erkennen sind, die ihn für eine Ketose (einschließlich einer Hungerketose) und eine DKA prädisponieren können, und wie Anzeichen oder Symptome einer DKA zu erkennen sind.
- Dapagliflozin sollte nur solchen Patienten verordnet werden, die in der Lage sind, Ketonkörper-Spiegel zu überwachen und die darüber aufgeklärt sind, wann dies am besten zu tun ist.
- Dapagliflozin sollte nur Patienten verordnet werden, die Zugang zu Ketonkörper-Tests haben und die sofort einen Arzt aufsuchen können, falls Blut- oder Urin-Ketonkörper erhöht sind.
- Die Patienten sollten darüber aufgeklärt werden, welche Maßnahmen bei Verdacht auf eine Ketose/DKA zu ergreifen sind und wann die Behandlung mit Dapagliflozin abgebrochen werden sollte (siehe Abschnitt 4.2).
- Eine DKA sollte dem Behandlungsstandard entsprechend behandelt werden. Ergänzende Kohlenhydrate können zusätzlich zu Flüssigkeitszufuhr und zusätzlichem schnellem Insulin erforderlich sein (siehe Tabelle 1 in Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit Verdacht auf oder diagnostizierter DKA sollte die Behandlung mit Dapagliflozin sofort abgesetzt werden.

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.

Während der Behandlung mit Dapagliflozin

- Die Insulin-Behandlung sollte kontinuierlich optimiert werden.
- Um einer Hypoglykämie vorzubeugen, sollte, falls erforderlich, eine Reduktion der Insulin-Dosis mit Vorsicht erfolgen, um eine Ketose und eine DKA zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2).
- Im Falle einer deutlichen Reduktion des Insulinbedarfs sollte das Absetzen von Dapagliflozin in Erwägung gezogen werden.

Ketonkörper-Überwachung

Patienten sollte geraten werden, ihren Ketonkörper-Spiegel zu messen (Urin oder Blut), wenn Anzeichen oder Symptome einer Ketoazidose auftreten. Die Messung der Ketonkörper-Spiegel im Blut ist der Messung im Urin vorzuziehen. Während der ersten ein bis zwei Wochen sollten die Ketonkörper regelmäßig überwacht werden. Danach sollte die Häufigkeit der Überprüfung der Ketonkörper-Spiegel entsprechend dem Lebensstil des Patienten und/oder den Risikofaktoren individuell angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2). Ketonkörper-Spiegel sollten auch in Situationen geprüft werden, die für eine DKA prädisponieren oder das Risiko für eine DKA erhöhen können.

Patienten müssen über die Maßnahmen, die bei erhöhten Ketonkörper-Spiegeln zu ergreifen sind, informiert werden. Die empfohlenen Maßnahmen sind in Tabelle 1 aufgelistet (siehe Abschnitt 4.2).

Nekrotisierende Fasziiitis des Perineums (Fournier-Gangrän)

Nach dem Inverkehrbringen wurden Fälle von nekrotisierender Fasziiitis des Perineums (auch als Fournier-Gangrän bezeichnet) bei weiblichen und männlichen Patienten gemeldet, die SGLT-2-Hemmer einnahmen (siehe Abschnitt 4.8). Hierbei handelt es sich um ein seltenes, aber schwerwiegendes und potenziell lebensbedrohliches Ereignis, das einen dringenden chirurgischen Eingriff und eine Behandlung mit Antibiotika erfordert.

Den Patienten sollte empfohlen werden, sich an einen Arzt zu wenden, wenn bei ihnen die Symptome Schmerzen, Berührungsempfindlichkeit, Erythem oder Schwellungen im Bereich der Genitalien oder des Perineums gleichzeitig mit Fieber oder Unwohlsein auftreten. Beachten Sie, dass im Vorfeld einer nekrotisierenden Fasziiitis Infektionen des Urogenitaltrakts oder Perinealabszesse auftreten können. Bei Verdacht auf Fournier-Gangrän ist Forxiga abzusetzen und unverzüglich eine Behandlung (u. a. die Gabe von Antibiotika und chirurgisches Debridement) einzuleiten.

Harnwegsinfektionen

Die Glucose-Ausscheidung mit dem Harn ist möglicherweise mit einem erhöhten Risiko

für Harnwegsinfektionen verbunden; daher sollte ein zeitweiliges Absetzen von Dapagliflozin während der Behandlung einer Pyelonephritis oder Urosepsis in Betracht gezogen werden.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei älteren Patienten kann das Risiko für einen Volumenmangel erhöht und eine Behandlung mit Diuretika wahrscheinlicher sein.

Bei älteren Patienten ist eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion und/oder eine Behandlung mit Antihypertensiva, die die Nierenfunktion beeinflussen können, wie *angiotensin-converting enzyme inhibitors* (ACE-I) und Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorblockern (ARB), wahrscheinlicher. Hinsichtlich der Nierenfunktion gelten für ältere Patienten die gleichen Empfehlungen wie für alle Patienten (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8 und 5.1).

Herzinsuffizienz

Erfahrungen mit Dapagliflozin bei Patienten mit NYHA-Klasse IV sind begrenzt.

Amputationen der unteren Gliedmaßen

Eine erhöhte Anzahl von Amputationen der unteren Gliedmaßen (in erster Linie von Zehen) sind in klinischen Typ-2-Diabetes-mellitus-Langzeitstudien mit SGLT-2-Inhibitoren beobachtet worden. Ob es sich hierbei um einen Klasseneffekt handelt, ist nicht bekannt. Es ist wichtig, Patienten mit Diabetes hinsichtlich der regelmäßigen präventiven Fußpflege zu beraten.

Urin-Laborauswertungen

Aufgrund des Wirkmechanismus fällt der Test auf Glucose im Harn bei Patienten, die Forxiga einnehmen, positiv aus.

Lactose

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Diuretika

Dapagliflozin kann den diuretischen Effekt von Thiazid- und Schleifendiuretika verstärken und das Risiko für eine Dehydratisierung und eine Hypotonie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Insulin und insulinotrope Wirkstoffe

Insulin und insulinotrope Wirkstoffe, wie Sulfonylharnstoffe, verursachen Hypoglykämie. Daher kann eine niedrigere Dosis des Insulins oder des insulinotropen Wirkstoffs erforderlich sein, um das Risiko für eine Hypoglykämie bei Anwendung in Kombination mit Dapagliflozin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zu senken (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus und bekanntem Risiko für das Auftreten von häufigen oder schweren Hypoglykämien kann es notwendig sein, die Insulindosis zum Zeitpunkt des Beginns der Behandlung mit Dapagliflozin zu reduzieren,

um das Risiko für eine Hypoglykämie zu senken. Falls erforderlich, sollte die Reduktion der Insulindosis mit Vorsicht erfolgen, um eine Ketose und eine DKA zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Die Metabolisierung von Dapagliflozin erfolgt hauptsächlich über Glukuronid-Konjugation, vermittelt über die UDP-Glukuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9).

In *In-vitro*-Studien hemmte Dapagliflozin weder Cytochrom-P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 noch induzierte es CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4. Daher ist nicht zu erwarten, dass Dapagliflozin die metabolische Clearance von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln verändert, die über diese Enzyme metabolisiert werden.

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Dapagliflozin

Wechselwirkungsstudien mit gesunden Probanden, in denen hauptsächlich ein Einzeldosis-Design angewendet wurde, deuten darauf hin, dass die Pharmakokinetik von Dapagliflozin durch Metformin, Pioglitazon, Sitagliptin, Glimepirid, Voglibose, Hydrochlorothiazid, Bumetanid, Valsartan oder Simvastatin nicht verändert wird.

Nach gleichzeitiger Anwendung von Dapagliflozin und Rifampicin (einem Induktor verschiedener aktiver Transporter und Wirkstoff-metabolisierender Enzyme) wurde eine 22%ige Abnahme der systemischen Exposition (AUC) gegenüber Dapagliflozin beobachtet, jedoch ohne klinisch bedeutsame Auswirkungen auf die Glucose-Ausscheidung mit dem Harn über 24 Stunden. Es wird keine Dosisanpassung empfohlen. Ein klinisch relevanter Effekt mit anderen Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital) ist nicht zu erwarten.

Nach gleichzeitiger Anwendung von Dapagliflozin und Mefenaminsäure (einem UGT1A9-Inhibitor) wurde eine 55%ige Zunahme der systemischen Exposition gegenüber Dapagliflozin beobachtet, jedoch ohne klinisch bedeutsame Auswirkungen auf die Glucose-Ausscheidung mit dem Harn über 24 Stunden. Es wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Auswirkungen von Dapagliflozin auf andere Arzneimittel

In Wechselwirkungsstudien mit gesunden Probanden, in denen hauptsächlich ein Einzeldosis-Design angewendet wurde, veränderte Dapagliflozin nicht die Pharmakokinetik von Metformin, Pioglitazon, Sitagliptin, Glimepirid, Hydrochlorothiazid, Bumetanid, Valsartan, Digoxin (einem P-gp-Substrat) oder Warfarin (S-Warfarin, einem CYP2C9-Substrat), oder die blutgerinnungshemmenden Wirkungen von Warfarin gemäß INR-Messung. Die Kombination einer Dapagliflozin-Einzeldosis von 20 mg und Simvastatin (einem CYP3A4-Substrat) führte zu einem 19%igen Anstieg der AUC von Simvastatin und zu einem 31%igen Anstieg der AUC von Simvastatinsäure. Die Erhöhung der Expositionen gegenüber Simvastatin und Simvastatinsäure wird nicht als klinisch relevant erachtet.

Störung des 1,5-Anhydroglucitol-(1,5-AG) Assays

Die Überwachung der glykämischen Kontrolle mit einem 1,5-AG-Assay wird nicht empfohlen, da 1,5-AG-Messungen bei Patienten, die SGLT-2-Inhibitoren einnehmen, für die Bewertung der glykämischen Kontrolle nicht zuverlässig sind. Es wird empfohlen, andere Methoden zur Überwachung der glykämischen Kontrolle zu verwenden.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Dapagliflozin bei Schwangeren liegen keine Daten vor. Studien an Ratten haben eine Toxizität bezüglich der Nierenausbildung während des Zeitraums gezeigt, der dem zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittel beim Menschen entspricht (siehe Abschnitt 5.3). Daher wird die Anwendung von Dapagliflozin während des zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittels nicht empfohlen.

Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit Dapagliflozin abgebrochen werden.

Stillzeit

Ob Dapagliflozin und/oder seine Metaboliten in die Muttermilch übertreten, ist nicht bekannt. Vorhandene pharmakodynamische/toxikologische Daten aus tierexperimentellen Studien haben eine Ausscheidung von Dapagliflozin/Metaboliten in die Milch gezeigt, ebenso wie pharmakologisch vermittelte Wirkungen bei den gestillten Nachkommen (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für die Neugeborenen/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Dapagliflozin sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Die Wirkung von Dapagliflozin auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. Bei männlichen und weiblichen Ratten zeigte Dapagliflozin bei keiner der untersuchten Dosen Auswirkungen auf die Fertilität.

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

Forxiga hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass das Risiko für eine Hypoglykämie besteht, wenn Dapagliflozin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin angewendet wird.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Typ-2-Diabetes mellitus

In den klinischen Typ-2-Diabetes-Studien sind mehr als 15.000 Patienten mit Dapagliflozin behandelt worden.

Die primäre Bewertung von Sicherheit und Verträglichkeit erfolgte im Rahmen einer vorab spezifizierten, gepoolten Analyse von 13 Placebo-kontrollierten Kurzzeitstudien (bis zu 24 Wochen), in denen 2.360 Personen mit Dapagliflozin 10 mg und 2.295 mit Placebo behandelt wurden.

In der kardiovaskulären *Outcome*-Studie mit Dapagliflozin bei Typ-2-Diabetes mellitus (DECLARE-Studie, siehe Abschnitt 5.1) erhielten 8.574 Patienten Dapagliflozin 10 mg und 8.569 erhielten Placebo über eine mediane Expositionszeit von 48 Monaten. Insgesamt betrug die Expositionszeit mit Dapagliflozin 30.623 Patientenjahre.

Die über die klinischen Studien hinweg am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Genitalinfektionen.

Typ-1-Diabetes mellitus

In zwei Placebo-kontrollierten Studien mit Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus wurden 548 Patienten mit Dapagliflozin 5 mg zusätzlich zu frei anpassbarem Insulin und 532 Patienten mit Placebo zusätzlich zu frei anpassbarem Insulin behandelt.

Das Sicherheitsprofil von Dapagliflozin war bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus dem bekannten Sicherheitsprofil von Dapagliflozin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ähnlich. Diabetische Ketoazidose wurde häufig für Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus berichtet. Siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ und Abschnitt 4.4.

Herzinsuffizienz

In der kardiovaskulären Dapagliflozin *Outcome*-Studie bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (DAPA-HF-Studie) wurden 2.368 Patienten mit Dapagliflozin 10 mg und 2.368 Patienten mit Placebo über eine mediane Expositionszeit von 18 Monaten behandelt. Die Patientenpopulation schloss Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und ohne Diabetes ein sowie Patienten mit einer eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m².

Insgesamt stimmte das Sicherheitsprofil von Dapagliflozin bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Dapagliflozin überein.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in den Placebo-kontrollierten klinischen Studien und auf Basis der Erfahrungen nach Markteinführung identifiziert. Keine von ihnen wurde als dosisabhängig befunden. Die unten aufgeführten Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit und Systemorganklassen (*system organ class*, SOC) klassifiziert. Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: 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 ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 2 auf Seite 6

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Vulvovaginitis, Balanitis und verwandte Infektionen des Genitalbereichs

Im Sicherheitspool der 13 Studien wurden Vulvovaginitis, Balanitis und verwandte Infektionen des Genitalbereichs bei 5,5 % bzw. 0,6 % der Personen berichtet, die Dapagliflozin 10 mg bzw. Placebo erhielten. Die meisten Infektionen waren leicht bis moderat und führten selten zum Abbruch der Behandlung mit Dapagliflozin, und die Personen sprachen auf eine Erstbehandlung mit einer Standardtherapie an. Diese Infektionen waren bei Frauen häufiger (8,4 % und 1,2 % für Dapagliflozin bzw. Placebo) und bei Personen mit einer entsprechenden Vorgeschichte war eine wiederkehrende Infektion wahrscheinlicher.

In der DECLARE-Studie war die Anzahl an Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in Bezug auf Genitalinfektionen gering und ausgewogen: je 2 Patienten in der Dapagliflozin- und Placebogruppe.

In der DAPA-HF-Studie berichtete kein Patient über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Genitalinfektionen in der Dapagliflozin-Gruppe und ein Patient in der Placebo-Gruppe. In der Dapagliflozin-Gruppe gab es 7 Patienten (0,3 %) mit unerwünschten Ereignissen, die aufgrund von Genitalinfektionen zu Abbrüchen führten, und keinen Patienten in der Placebo-Gruppe.

Nekrotisierende Faszitis des Perineums (Fournier-Gangrän)

Nach dem Inverkehrbringen wurden Fälle einer Fournier-Gangrän bei Patienten gemeldet, die SGLT-2-Hemmer einschließlich Dapagliflozin einnahmen (siehe Abschnitt 4.4).

In der DECLARE-Studie mit 17.160 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und einer medianen Expositionszeit von 48 Monaten wurden insgesamt 6 Fälle einer Fournier-Gangrän berichtet, einer in der Dapagliflozin-Behandlungsgruppe und 5 in der Placebogruppe.

Hypoglykämie

Die Häufigkeit von Hypoglykämien hing von der Art der in der klinischen Diabetes-mellitus-Studie angewendeten Hintergrundtherapie ab.

In Studien mit Dapagliflozin in der Monotherapie, in der *Add-on*-Therapie mit Metformin oder in der *Add-on*-Therapie mit Sitagliptin (mit oder ohne Metformin) war die Häufigkeit von leichten Hypoglykämie-Ereignissen bei einer Behandlung bis zu 102 Wochen innerhalb der Behandlungsgruppen, einschließlich der Placebogruppe, ähnlich ($< 5\%$). In allen Studien traten gelegentlich schwere Hypoglykämie-Ereignisse auf und waren innerhalb der Gruppen, die mit Dapagliflozin bzw. Placebo behandelt wurden, vergleichbar. Studien zur *Add-on*-Therapie mit Sulfonylharnstoff und zur *Add-on*-Therapie mit Insulin wiesen höhere Hypoglykämieraten auf (siehe Abschnitt 4.5).

In einer Studie zur *Add-on*-Therapie mit Glimperid wurde in Woche 24 und 48 über leichte Hypoglykämie-Ereignisse häufiger in der mit Dapagliflozin 10 mg plus Glimperid behandelten Gruppe berichtet (6,0 % bzw.

7,9 %) als in der mit Placebo plus Glimperid behandelten Gruppe (2,1 % bzw. 2,1 %).

In einer Studie zur *Add-on*-Therapie mit Insulin wurde über schwere Hypoglykämie-Ereignisse in Woche 24 bei 0,5 % bzw. in Woche 104 bei 1,0 % der Personen berichtet, die Dapagliflozin 10 mg plus Insulin erhielten, und bei 0,5 % in der mit Placebo plus Insulin behandelten Gruppe in der 24. und 104. Woche. Über leichte Hypoglykämie-Ereignisse wurde in Woche 24 bzw. 104 bei 40,3 % bzw. 53,1 % der Personen berichtet, die Dapagliflozin 10 mg plus Insulin erhielten, und bei 34,0 % bzw. 41,6 % der Personen, die Placebo plus Insulin erhielten.

In einer Studie zur *Add-on*-Therapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff wurde bis Woche 24 über keine schweren Hypoglykämie-Ereignisse berichtet. Über leichte Hypoglykämie-Ereignisse wurde bei 12,8 % der Personen berichtet, die Dapagliflozin 10 mg plus Metformin und einen Sulfonylharnstoff erhielten, und bei 3,7 % der Personen, die Placebo plus Metformin und einen Sulfonylharnstoff erhielten.

In der DECLARE-Studie wurde kein erhöhtes Risiko einer schweren Hypoglykämie für die Behandlung mit Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo beobachtet. Schwere Hypoglykämie-Ereignisse wurden bei 58 (0,7 %) der mit Dapagliflozin behandelten Patienten und bei 83 (1,0 %) der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

In der DAPA-HF-Studie wurden schwere Hypoglykämie-Ereignisse bei 4 (0,2 %) Patienten sowohl in der Dapagliflozin- als auch in der Placebo-Behandlungsgruppe berichtet und nur bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus beobachtet.

Volumenmangel

Auf einen Volumenmangel hinweisende Reaktionen (einschließlich Berichte von Dehydratisierung, Hypovolämie oder Hypotonie) wurden im Sicherheitspool der 13 Studien bei 1,1 % bzw. 0,7 % der Personen berichtet, die Dapagliflozin 10 mg bzw. Placebo erhielten; schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei $< 0,2\%$ der Personen auf und waren über die Dapagliflozin-10-mg- und Placebo-Gruppen hinweg ausgewogen (siehe Abschnitt 4.4).

In der DECLARE-Studie war die Anzahl an Patienten mit Ereignissen, die auf einen Volumenmangel hinweisen, zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen: 213 (2,5 %) und 207 (2,4 %) in der Dapagliflozin- bzw. Placebogruppe. Schwere unerwünschte Ereignisse wurden bei 81 (0,9 %) bzw. 70 (0,8 %) in der Dapagliflozin- bzw. Placebogruppe berichtet. Generell waren die Ereignisse zwischen den Behandlungsgruppen über die Subgruppen Alter, Diuretika-Anwendung, Blutdruck und Anwendung von ACE-I (*angiotensin converting enzyme inhibitors*)/ARB (*angiotensin II type 1 receptor blockers*) hinweg ausgeglichen. Bei Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² beim Ausgangswert traten in der Dapagliflozin-Gruppe 19 schwere unerwünschte Ereignisse auf, die auf einen Volumenmangel hinwiesen, und in der Placebogruppe 13 Ereignisse.

Tabelle 2. Nebenwirkungen aus Placebo-kontrollierten klinischen Studien^a und nach Markteinführung

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig*	Gelegentlich**	Selten	Sehr selten
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>		Vulvovaginitis, Balanitis und verwandte Infektionen des Genitalbereichs ^{a,b,c} Harnwegsinfektionen ^{a,b,d}	Pilzinfektionen**		Nekrotisierende Fasziiitis des Perineums (Fournier-Gangrän) ^{b,i}
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Hypoglykämie (bei Anwendung mit SU oder Insulin) ^b	Diabetische Ketoazidose (bei Typ-1-Diabetes mellitus) ^{b,i,k}	Volumenmangel ^{b,e} Durst**	Diabetische Ketoazidose (bei Typ-2-Diabetes mellitus) ^{b,i,l}	
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>		Schwindel			
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>			Verstopfung** Mundtrockenheit**		
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>		Hautausschlag ^l			Angioödem
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>		Rückenschmerzen*			
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>		Dysurie Polyurie ^{a,f}	Nykturie**		
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>			Vulvovaginaler Pruritus** Pruritus genitalis**		
<i>Untersuchungen</i>		Erhöhter Hämatokrit ^g Verminderte renale Kreatinin-Clearance zu Behandlungsbeginn ^b Dyslipidämie ^h	Erhöhtes Kreatinin im Blut zu Behandlungsbeginn ^{a,b} Erhöhter Harnstoff im Blut** Gewichtsreduktion**		

^a Die Tabelle zeigt Daten bis zu 24 Wochen (Kurzzeittherapie), ungeachtet einer glykämischen *Rescue*-Therapie.

^b Siehe entsprechenden Unterabschnitt für weitere Informationen.

^c Vulvovaginitis, Balanitis und verwandte Infektionen des Genitalbereichs schließen z. B. folgende vordefinierte Standardbegriffe ein: vulvovaginale mykotische Infektion, Vaginalinfektion, Balanitis, Pilzinfektion im Genitalbereich, vulvovaginale Candidose, Vulvovaginitis, Balanitis Candida, genitale Candidose, Infektion im Genitalbereich, Infektion im Genitalbereich beim Mann, Penisinfektion, Vulvitis, bakterielle Vaginitis, Vulvaabszess.

^d Harnwegsinfektionen schließen die folgenden Standardbegriffe ein, aufgeführt in der Reihenfolge der berichteten Häufigkeit: Harnwegsinfektionen, Cystitis, Harnwegsinfektionen mit Escherichia, Infektionen des Urogenitaltrakts, Pyelonephritis, Trigonitis, Urethritis, Niereninfektionen und Prostatitis.

^e Volumenmangel schließt z. B. die folgenden vordefinierten Standardbegriffe ein: Dehydratisierung, Hypovolämie, Hypotonie.

^f Polyurie schließt die folgenden Standardbegriffe ein: Pollakisurie, Polyurie, erhöhte Urinausscheidung.

^g Mittlere Veränderungen des Hämatokriten gegenüber dem Ausgangswert betragen 2,30 % für Dapagliflozin 10 mg versus -0,33 % für Placebo. Hämatokritwerte > 55 % wurden bei 1,3 % der mit Dapagliflozin 10 mg behandelten Personen berichtet gegenüber 0,4 % der Personen, die Placebo erhielten.

^h Die mittlere prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert betrug für Dapagliflozin 10 mg bzw. Placebo: Gesamtcholesterin 2,5 % versus 0,0 %; HDL-Cholesterin 6,0 % versus 2,7 %; LDL-Cholesterin 2,9 % versus -1,0 %; Triglyzeride -2,7 % versus -0,7 %.

ⁱ Siehe Abschnitt 4.4

^j Nebenwirkung wurde im Rahmen der Überwachung nach Markteinführung identifiziert. Hautausschlag schließt die folgenden Standardbegriffe ein, aufgeführt in der Reihenfolge der Häufigkeit in klinischen Studien: Hautausschlag, generalisierter Hautausschlag, juckender Hautausschlag, makulärer Hautausschlag, makulopapulöser Hautausschlag, pustulöser Hautausschlag, vesikulärer Hautausschlag und erythematöser Hautausschlag. In aktiv- und Placebo-kontrollierten klinischen Studien (Dapagliflozin, N = 5.936, alle Kontrollen, N = 3.403) war die Häufigkeit von Hautausschlag bei Dapagliflozin (1,4 %) und allen Kontrollen (1,4 %) ähnlich.

^k Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wurde basierend auf der Gesamtstudienpopulation von 2 Placebo-kontrollierten Studien mit Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus ermittelt.

^l Berichtet in der kardiovaskulären *Outcome*-Studie mit Typ-2-Diabetes-Patienten (DECLARE). Die Häufigkeit basiert auf der jährlichen Rate.

* Berichtet bei ≥ 2 % der Personen und ≥ 1 % häufiger und bei mindestens 3 weiteren der mit Dapagliflozin 10 mg behandelten Personen im Vergleich zu Placebo.

** Berichtet vom Prüfer als möglicherweise zusammenhängend, wahrscheinlich zusammenhängend oder mit der Studienmedikation zusammenhängend und berichtet bei ≥ 0,2 % der Personen und ≥ 0,1 % häufiger und bei mindestens 3 weiteren mit Dapagliflozin 10 mg behandelten Personen im Vergleich zu Placebo.

In der DAPA-HF-Studie betrug die Anzahl an Patienten mit Ereignissen, die auf einen Volumenmangel hinweisen, 170 (7,2%) in der Dapagliflozin-Gruppe und 153 (6,5%) in der Placebo-Gruppe. In der Dapagliflozin-Gruppe gab es bei weniger Patienten schwere Ereignisse mit Symptomen, die auf einen Volumenmangel hinweisen (23 [1,0%]), im Vergleich zur Placebo-Gruppe (38 [1,6%]). Die Ergebnisse waren ähnlich, unabhängig von einem vorliegenden Diabetes bei Studienbeginn und von der eGFR bei Studienbeginn.

Diabetische Ketoazidose bei Typ-2-Diabetes mellitus

In der DECLARE-Studie mit einer medianen Expositionszeit von 48 Monaten wurden DKA-Ereignisse bei 27 Patienten in der Dapagliflozin-10-mg-Gruppe und bei 12 Patienten in der Placebogruppe berichtet. Die Fälle traten über den Studienzeitraum gleichmäßig verteilt auf. Von den 27 Patienten mit DKA-Ereignis in der Dapagliflozin-Gruppe erhielten 22 zum Zeitpunkt des Ereignisses gleichzeitig eine Behandlung mit Insulin. Auslösende Faktoren für die DKA waren so, wie für eine Population mit Typ-2-Diabetes erwartet wird (siehe Abschnitt 4.4).

In der DAPA-HF-Studie wurden DKA-Ereignisse bei 3 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus in der Dapagliflozin-Gruppe und bei keinem in der Placebo-Gruppe berichtet.

Diabetische Ketoazidose bei Typ-1-Diabetes mellitus

In zwei Placebo-kontrollierten klinischen Studien mit Dapagliflozin bei Typ-1-Diabetes mellitus wurden Patienten darauf hingewiesen, die Blut-Ketonkörperwerte bei Verdacht auf DKA-Symptome zu überwachen und ärztlichen Rat einzuholen/sich in ärztliche Behandlung zu begeben, wenn der selbst bestimmte Blut-Ketonkörperwert $\geq 0,6$ mmol/l betrug. In den gepoolten 52-Wochen-Daten wurden DKA-Ereignisse bei 22 (4,0%) Patienten in der Dapagliflozin-5-mg-Gruppe berichtet und bei 6 (1,1%) Patienten in der Placebogruppe mit entsprechenden Häufigkeitsraten von 4,62 für Dapagliflozin 5 mg und 1,27 für Placebo pro 100 Patientenjahre. DKA-Ereignisse traten über den klinischen Studienzeitraum gleichmäßig verteilt auf. Die häufigsten auslösenden Faktoren waren unzureichende Insulindosen (vergessene Insulindosis oder defekte Insulinpumpe). 6 der 23 DKA-Ereignisse in der Dapagliflozin-5-mg-Gruppe traten bei Patienten auf, deren Blutzucker im euglykämischen Bereich war (< 14 mmol/l oder 250 mg/dl).

Harnwegsinfektionen

Im Sicherheitspool der 13 Studien wurden Harnwegsinfektionen unter Dapagliflozin 10 mg häufiger als unter Placebo berichtet (4,7% bzw. 3,5%; siehe Abschnitt 4.4). Die meisten Infektionen waren leicht bis moderat und führten selten zum Abbruch der Behandlung mit Dapagliflozin, und die Personen sprachen auf eine Erstbehandlung mit einer Standardtherapie an. Diese Infektionen waren bei Frauen häufiger und bei Personen mit einer entsprechenden Vorgeschichte war eine wiederkehrende Infektion wahrscheinlicher.

In der DECLARE-Studie wurden schwerwiegende Ereignisse von Harnwegsinfektionen weniger häufig unter Dapagliflozin 10 mg als unter Placebo beobachtet, 79 (0,9%) bzw. 109 (1,3%) Ereignisse.

In der DAPA-HF-Studie betrug die Anzahl an Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen von Harnwegsinfektionen 14 (0,6%) in der Dapagliflozin-Gruppe und 17 (0,7%) in der Placebo-Gruppe. In jeder der Dapagliflozin- und Placebo-Gruppen gab es 5 (0,2%) Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die aufgrund von Harnwegsinfektionen zu Abbrüchen führten.

Erhöhtes Kreatinin

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit erhöhtem Kreatinin wurden zusammengefasst (z. B. verminderte renale Kreatinin-Clearance, Nierenfunktionsstörung, erhöhtes Kreatinin im Blut und verminderte glomeruläre Filtrationsrate). In den gepoolten Sicherheitsdaten aus 13 Studien wurden diese zusammengefassten Nebenwirkungen bei 3,2% der Personen berichtet, die Dapagliflozin 10 mg erhielten, bzw. bei 1,8% der Personen, die Placebo erhielten. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder leichter Nierenfunktionsstörung (eGFR-Ausgangswert ≥ 60 ml/min/1,73 m²) wurden diese zusammengefassten Nebenwirkungen bei 1,3% der Personen berichtet, die Dapagliflozin 10 mg erhielten, bzw. bei 0,8% der Personen, die Placebo erhielten. Diese Nebenwirkungen waren häufiger bei Patienten mit einem eGFR-Ausgangswert ≥ 30 und < 60 ml/min/1,73 m² (18,5% Dapagliflozin 10 mg versus 9,3% Placebo).

Eine weitere Bewertung von Patienten, die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit den Nieren hatten, ergab, dass die meisten Serum-Kreatininänderungen von $\leq 0,5$ mg/dl gegenüber dem Ausgangswert hatten. Die Kreatinin erhöhungen waren während der laufenden Behandlung in der Regel vorübergehend oder reversibel nach Behandlungsabbruch.

In der DECLARE-Studie, einschließlich älterer Patienten und Patienten mit Nierenfunktionsstörung (eGFR weniger als 60 ml/min/1,73 m²), nahm die eGFR in beiden Behandlungsgruppen mit der Zeit ab. Zum Zeitpunkt nach 1 Jahr war die mittlere eGFR etwas geringer und zum Zeitpunkt nach 4 Jahren war die mittlere eGFR in der Dapagliflozingrouppe im Vergleich zur Placebogruppe etwas höher.

In der DAPA-HF-Studie nahm die eGFR sowohl in der Dapagliflozin- als auch in der Placebo-Gruppe mit der Zeit ab. Die initiale Abnahme der mittleren eGFR betrug $-4,3$ ml/min/1,73 m² in der Dapagliflozin-Gruppe und $-1,1$ ml/min/1,73 m² in der Placebo-Gruppe. Zum Zeitpunkt 20 Monate war die Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert in beiden Behandlungsgruppen ähnlich: $-5,3$ ml/min/1,73 m² bei Dapagliflozin und $-4,5$ ml/min/1,73 m² bei Placebo.

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-Ver-

hältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Dapagliflozin zeigte bei gesunden Probanden keine Toxizität nach Einnahme von Einzeldosen von bis zu 500 mg (dem 50-Fachen der empfohlenen Maximaldosis für den Menschen). Diese Personen hatten über eine dosisabhängige Zeitspanne (mindestens 5 Tage für die 500-mg-Dosis) nachweisbar Glucose im Urin, ohne dass über Dehydratisierung, Hypotonie oder un- ausgeglichenen Elektrolythaushalt berichtet wurde, und ohne klinisch bedeutsamen Effekt auf das QTc-Intervall. Die Hypoglykämie-Inzidenz war mit Placebo vergleichbar. In klinischen Studien, in denen gesunden Probanden und Patienten mit Typ-2-Diabetes 2 Wochen lang 1-mal täglich Dosen von bis zu 100 mg (dem 10-Fachen der empfohlenen Maximaldosis für den Menschen) gegeben wurden, war die Hypoglykämie-Inzidenz geringfügig höher als bei Placebo und nicht dosisabhängig. Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse, einschließlich Dehydratisierung oder Hypotonie, war ähnlich wie unter Placebo, und es gab keine klinisch bedeutsamen, dosisabhängigen Veränderungen von Laborparametern, einschließlich Serumelektrolyten und Biomarkern für die Nierenfunktion.

Im Falle einer Überdosierung sollte in Abhängigkeit vom klinischen Zustand des Patienten eine angemessene supportive Behandlung eingeleitet werden. Die Elimination von Dapagliflozin mittels Hämodialyse wurde nicht untersucht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Natrium-Glucose-Cotransporter-2-(SGLT-2)-Inhibitoren, ATC-Code: A10BK01

Wirkmechanismus

Dapagliflozin ist ein hochpotenter (K_i: 0,55 nM), selektiver und reversibler Inhibitor des SGLT-2.

Die Inhibition von SGLT-2 durch Dapagliflozin reduziert die Reabsorption von Glucose aus dem glomerulären Filtrat im proximalen renalen Tubulus bei einer gleichzeitigen Reduktion der Natrium-Reabsorption, was zu einer Exkretion von Glucose mit dem Urin und osmotischer Diurese führt. Daher erhöht Dapagliflozin die Abgabe von Natrium in den distalen Tubulus, wovon angenommen wird, dass so die tubuloglomeruläre Rückkopplung erhöht und der intraglomeruläre Druck gesenkt wird. Kombiniert mit osmotischer Diurese führt dies zu einer Abnahme der Volumenüberladung, niedrigerem Blutdruck und einer geringeren Vorlast und Nachlast, was günstige Effekte auf das kardiale Remodeling haben kann. Andere Effekte schließen eine Erhöhung des Hä-

matokriten und eine Abnahme des Körpergewichts ein. Die kardialen Vorteile von Dapagliflozin hängen nicht allein vom Blutglucose-senkenden Effekt ab und sind nicht auf Patienten mit Diabetes beschränkt, wie in der DAPA-HF-Studie gezeigt wurde.

Dapagliflozin verbessert sowohl die Nüchtern- als auch die postprandialen Plasma-Glucosespiegel, indem es die renale Glucose-Reabsorption senkt und zur Glucose-Ausscheidung mit dem Harn führt. Diese Glucose-Ausscheidung (glucosurischer Effekt) wird nach der ersten Dosis beobachtet, hält über das 24-stündige Dosisintervall an und wird für die Dauer der Behandlung aufrechterhalten. Die Glucosemenge, die durch diesen Mechanismus über die Niere eliminiert wird, hängt von der Blut-Glucosekonzentration und der GFR ab. Daher zeigt Dapagliflozin bei Personen mit normalem Blutglucose-Wert eine geringe Neigung, eine Hypoglykämie zu verursachen. Dapagliflozin behindert nicht die normale endogene Glucoseproduktion als Reaktion auf eine Hypoglykämie. Dapagliflozin wirkt unabhängig von der Insulinsekretion und Insulinwirkung. In klinischen Studien mit Dapagliflozin wurde eine Verbesserung in Bezug auf das *homeostasis model assessment* für die Betazell-Funktion (HOMA *beta-cell*) beobachtet.

SGLT-2 wird selektiv in der Niere exprimiert. Dapagliflozin hemmt andere Glucose-Transporter nicht, die für den Glucose-Transport in periphere Gewebe wichtig sind. Es ist >1400-mal selektiver für SGLT-2 als für SGLT-1, den Haupttransporter im Darm, der für die Glucoseresorption verantwortlich ist.

Pharmakodynamische Wirkungen

Nach Gabe von Dapagliflozin wurde bei gesunden Probanden und bei Personen mit Typ-2-Diabetes mellitus ein Anstieg der mit dem Urin ausgeschiedenen Glucosemenge beobachtet. Bei Personen mit Typ-2-Diabetes mellitus, die 10 mg/Tag Dapagliflozin über 12 Wochen erhielten, wurden pro Tag ca. 70 g Glucose in den Urin ausgeschieden (entsprechend 280 kcal/Tag). Ein Beleg für eine anhaltende Glucose-Exkretion wurde bei Personen mit Typ-2-Diabetes mellitus gesehen, die Dapagliflozin 10 mg/Tag bis zu 2 Jahre lang erhielten.

Die Glucose-Ausscheidung mit dem Harn durch Dapagliflozin führt bei Personen mit Typ-2-Diabetes mellitus auch zu einer osmotischen Diurese und einer Erhöhung der Harnmenge. Die Erhöhung der Harnmenge wurde bei Personen mit Typ-2-Diabetes mellitus, die mit Dapagliflozin 10 mg behandelt wurden, bis Woche 12 aufrechterhalten und belief sich auf ca. 375 ml/Tag. Die Erhöhung der Harnmenge war mit einem leichten und vorübergehenden Anstieg der Natriumausscheidung mit dem Urin verbunden, der nicht mit Veränderungen der Serum-Natriumkonzentrationen assoziiert war.

Die Harnsäure-Exkretion mit dem Harn war ebenfalls vorübergehend erhöht (für 3–7 Tage) und wurde von einer anhaltenden Reduktion der Serum-Harnsäurekonzentration begleitet. Nach 24 Wochen bewegten sich die Reduktionen der Serum-Harn-

säurekonzentrationen zwischen –48,3 bis –18,3 Mikromol/l (–0,87 bis –0,33 mg/dl).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Typ-2-Diabetes mellitus

Sowohl die Verbesserung der glykämischen Kontrolle als auch die Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität stellen einen integralen Bestandteil der Behandlung des Typ-2-Diabetes dar.

Zur Bewertung der glykämischen Wirksamkeit und Sicherheit von Forxiga wurden vierzehn doppelblinde, randomisierte, kontrollierte klinische Studien mit 7.056 Personen mit Typ-2-Diabetes durchgeführt; 4.737 Personen wurden in diesen Studien mit Dapagliflozin behandelt. Zwölf Studien umfassten einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen Dauer, 8 mit Langzeit-Verlängerungen, die von 24 bis 80 Wochen reichten (bis zu einer Gesamtstudiedauer von 104 Wochen), eine Studie hatte einen 28-wöchigen Behandlungszeitraum, und eine Studie hatte eine Dauer von 52 Wochen mit Langzeit-Verlängerungen von 52 und 104 Wochen (Gesamtstudiedauer von 208 Wochen). Die mittlere Dauer der Diabetes-Erkrankung reichte von 1,4 bis 16,9 Jahren. Fünfzig Prozent (50 %) hatten eine leichte Nierenfunktionsstörung und 11 % hatten eine moderate Nierenfunktionsstörung. Einundfünfzig Prozent (51 %) der Personen waren männlich, 84 % waren Weiße, 8 % waren asiatischer Herkunft, 4 % waren Schwarze und 4 % waren anderer ethnischer Zugehörigkeit. Einundachtzig Prozent (81 %) der Personen hatten einen Body-Mass-Index (BMI) ≥ 27 . Darüber hinaus wurden zwei 12-wöchige, Placebo-kontrollierte Studien mit Patienten mit unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes und Hypertonie durchgeführt.

Zur Beurteilung der Wirkung auf kardiovaskuläre und renale Ereignisse wurde eine kar-

diovaskuläre *Outcome*-Studie (DECLARE) mit Dapagliflozin 10 mg im Vergleich zu Placebo mit 17.160 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus mit oder ohne bestehende kardiovaskuläre Erkrankung durchgeführt.

Glykämische Kontrolle

Monotherapie

Um die Sicherheit und Wirksamkeit einer Monotherapie mit Forxiga bei Personen mit unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus zu bewerten, wurde eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie über die Dauer von 24 Wochen (mit einer zusätzlichen Verlängerungsperiode) durchgeführt. Die einmal tägliche Behandlung mit Dapagliflozin führte im Vergleich zu Placebo zu statistisch signifikanten ($p < 0,0001$) Reduktionen des HbA1c-Wertes (Tabelle 3).

In der Verlängerungsperiode wurden die HbA1c-Reduktionen bis Woche 102 aufrechterhalten (–0,61 % und –0,17 % adjustierte mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für Dapagliflozin 10 mg bzw. Placebo).

Add-on-Kombinationstherapie

In einer 52-wöchigen, aktiv kontrollierten Nicht-Unterlegenheitsstudie (mit 52- und 104-wöchigen Verlängerungsperioden) wurde Forxiga bei Personen mit unzureichender glykämischer Kontrolle (HbA1c $> 6,5$ % und ≤ 10 %) als *Add-on*-Therapie mit Metformin im Vergleich zu einem Sulfonylharnstoff (Glipizid) als *Add-on*-Therapie zu Metformin bewertet. Die Ergebnisse zeigten im Vergleich zu Glipizid eine ähnliche mittlere Reduktion des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 52 und wiesen so eine Nicht-Unterlegenheit nach (Tabelle 4 auf Seite 9). In Woche 104 betrug die adjustierte mittlere Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert –0,32 % für Dapagliflozin und –0,14 % für Glipizid. In Woche 208 betrug

Tabelle 3. Ergebnisse einer Placebo-kontrollierten Studie mit Dapagliflozin als Monotherapie in Woche 24 (LOCF^a)

	Monotherapie	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N^b	70	75
HbA1c (%)		
Mittlerer Ausgangswert	8,01	7,79
Veränderung zum Ausgangswert ^c	–0,89	–0,23
Differenz zu Placebo ^c	–0,66*	
(95 % KI)	(–0,96; –0,36)	
Personen (%), die einen HbA1c < 7 % erreichten:		
Adjustiert nach Ausgangswert	50,8 [§]	31,6
Körpergewicht (kg)		
Mittlerer Ausgangswert	94,13	88,77
Veränderung zum Ausgangswert ^c	–3,16	–2,19
Differenz zu Placebo ^c	–0,97	
(95 % KI)	(–2,20; 0,25)	

^a LOCF (*last observation carried forward*): letzter vorliegender Wert für jeden Patienten (bei Patienten mit *Rescue*-Therapie vor der *Rescue*-Therapie)

^b Alle randomisierten Personen, die während der doppelblinden Kurzzeitphase mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation einnahmen

^c *Least-Squares*-Mittelwert, adjustiert nach Ausgangswert

* p-Wert < 0,0001 versus Placebo

[§] Als Ergebnis des sequenziellen Testverfahrens für sekundäre Endpunkte nicht bezüglich statistischer Signifikanz evaluiert

die adjustierte mittlere Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert $-0,10\%$ für Dapagliflozin und $0,20\%$ für Glipizid. Innerhalb der 52, 104 und 208 Wochen trat mindestens ein hypoglykämisches Ereignis bei einem signifikant kleineren Anteil an Personen in der mit Dapagliflozin behandelten Gruppe ($3,5\%$, $4,3\%$ bzw. $5,0\%$) auf im Vergleich zur Gruppe, die mit Glipizid behandelt wurde ($40,8\%$, $47,0\%$ bzw. $50,0\%$). Der Anteil der Personen, die in der Studie verblieben, betrug in Woche 104 und in Woche 208 in der mit Dapagliflozin behandelten Gruppe $56,2\%$ bzw. $39,7\%$ und in der mit Glipizid behandelten Gruppe $50,0\%$ bzw. $34,6\%$.

Dapagliflozin als *Add-on* mit entweder Metformin, Glimepirid, Metformin und einem Sulfonylharnstoff, Sitagliptin (mit oder ohne Metformin) oder Insulin führte zu statistisch signifikanten Reduktionen des HbA1c-Wertes in Woche 24 ($p < 0,0001$; Tabellen 5 und 6 auf Seite 10 und Tabelle 7 auf Seite 11) verglichen mit Personen, die Placebo erhielten.

Die in Woche 24 beobachteten Reduktionen des HbA1c-Wertes blieben in den *Add-on*-Kombinationsstudien (Glimepirid und Insulin) gemäß den 48-Wochen-Daten (Glimepirid) und den bis zu 104-Wochen-Daten (Insulin) erhalten. In der *Add-on*-Therapie mit Sitagliptin (mit oder ohne Metformin) betrug die adjustierte mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für Dapagliflozin 10 mg und Placebo $-0,30\%$ bzw. $0,38\%$ in Woche 48. Die Reduktionen des HbA1c-Wertes im Rahmen der Studie zur *Add-on*-Therapie mit Metformin blieben bis Woche 102 erhalten (adjustierte mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert von $-0,78\%$ und $0,02\%$ für 10 mg bzw. Placebo). Im Rahmen der Studie mit Insulin (mit oder ohne zusätzlichem oral blutzuckersenkendem Arzneimittel) betrug in Woche 104 die adjustierte mittlere Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert $-0,71\%$ für Dapagliflozin 10 mg bzw. $-0,06\%$ für Placebo. Bei Personen, die mit Dapagliflozin 10 mg behandelt wurden, blieb die Insulin-Dosis mit einer mittleren Dosis von 76 IU/Tag in Woche 48 und 104 im Vergleich zum Ausgangswert stabil. In der Placebo-Gruppe betrug die mittlere Erhöhung gegenüber dem Ausgangswert $10,5$ IU/Tag in Woche 48 bzw. $18,3$ IU/Tag in Woche 104 (mittlere Dosis von 84 IU/Tag und 92 IU/Tag). Der Anteil der Personen, die in der Studie verblieben, betrug in Woche 104 in der mit Dapagliflozin 10 mg behandelten Gruppe $72,4\%$ und in der mit Placebo behandelten Gruppe $54,8\%$.

Siehe Tabellen 5 und 6 auf Seite 10 und Tabelle 7 auf Seite 11

In Kombination mit Metformin bei nicht vorbehandelten Patienten

Insgesamt nahmen 1.236 nicht vorbehandelte Patienten mit unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes ($HbA1c \geq 7,5\%$ und $\leq 12\%$) an zwei aktiv kontrollierten Studien mit einer Dauer von 24 Wochen teil, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin (5 mg oder 10 mg) in Kombination mit Metformin bei nicht vorbehandelten Patienten im Vergleich zur Behand-

Tabelle 4. Ergebnisse einer aktiv kontrollierten Studie zum Vergleich von Dapagliflozin und Glipizid als *Add-on*-Therapie mit Metformin in Woche 52 (LOCF^a)

Parameter	Dapagliflozin + Metformin	Glipizid + Metformin
N^b	400	401
HbA1c (%)		
Mittlerer Ausgangswert	7,69	7,74
Veränderung zum Ausgangswert ^c	-0,52	-0,52
Differenz zu Glipizid + Metformin ^c (95% KI)	0,00 ^d (-0,11; 0,11)	
Körpergewicht (kg)		
Mittlerer Ausgangswert	88,44	87,60
Veränderung zum Ausgangswert ^c	-3,22	1,44
Differenz zu Glipizid + Metformin ^c (95% KI)	-4,65* (-5,14; -4,17)	

^a LOCF: letzter vorliegender Wert für jeden Patienten

^b Randomisierte und behandelte Personen mit Ausgangswert und mindestens 1 Wirksamkeitsmessung nach Ausgangswert

^c *Least-Squares*-Mittelwert, adjustiert nach Ausgangswert

^d nicht unterlegen gegenüber Glipizid + Metformin

* p-Wert < 0,0001

Tabelle 5. Ergebnisse von 24-wöchigen (LOCF^a), Placebo-kontrollierten Studien mit Dapagliflozin als *Add-on*-Kombination mit Metformin oder Sitagliptin (mit oder ohne Metformin)

	Add-on-Kombination			
	Metformin¹		DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin²) ± Metformin¹	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N^b	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Mittlerer Ausgangswert	7,92	8,11	7,90	7,97
Veränderung zum Ausgangswert ^c	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Differenz zu Placebo ^c (95% KI)	-0,54* (-0,74; -0,34)		-0,48* (-0,62; -0,34)	
Personen (%), die einen HbA1c < 7% erreichen:				
Adjustiert nach Ausgangswert	40,6**	25,9		
Körpergewicht (kg)				
Mittlerer Ausgangswert	86,28	87,74	91,02	89,23
Veränderung zum Ausgangswert ^c	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Differenz zu Placebo ^c (95% KI)	-1,97* (-2,63; -1,31)		-1,89* (-2,37; -1,40)	

¹ Metformin ≥ 1500 mg/Tag;

² Sitagliptin 100 mg/Tag

^a LOCF: letzter vorliegender Wert für jeden Patienten (bei Patienten mit *Rescue*-Therapie vor der *Rescue*-Therapie)

^b Alle randomisierten Personen, die während der doppelblinden Kurzzeitphase mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation einnahmen

^c *Least-Squares*-Mittelwert, adjustiert nach Ausgangswert

* p-Wert < 0,0001 versus Placebo + orales blutzuckersenkendes Arzneimittel

** p-Wert < 0,05 versus Placebo + orales blutzuckersenkendes Arzneimittel

lung mit den Einzelsubstanzen zu untersuchen.

Die Behandlung mit Dapagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin (bis zu 2000 mg pro Tag) führte zu signifikanten Verbesserungen des HbA1c-Wertes im Vergleich zur Behandlung mit den Einzelsubstanzen (Tabelle 8 auf Seite 11) und führte zu größeren Reduktionen der Nüchtern-Plasma-Glucose (*fasting plasma glucose*, FPG) (im Vergleich zu den Einzelsubstanzen) sowie des Körpergewichtes (im Vergleich zu Metformin).

Kombinationsbehandlung mit Depot-Exenatid

Die Kombination von Dapagliflozin und Depot-Exenatid (einem GLP-1-Rezeptoragonisten) wurde in einer 28-wöchigen, doppelblinden, aktiv-kontrollierten Studie mit Dapagliflozin allein und Depot-Exenatid allein bei Personen verglichen, deren glykämische Kontrolle mit Metformin allein unzureichend war ($HbA1c \geq 8\%$ und $\leq 12\%$). Alle Behandlungsgruppen zeigten eine Reduktion des HbA1c gegenüber dem Ausgangswert. Bezüglich der HbA1c-Senkung gegenüber dem Ausgangswert zeigte sich

Tabelle 6. Ergebnisse von 24-wöchigen Placebo-kontrollierten Studien mit Dapagliflozin in Add-on-Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid) oder Metformin und einem Sulfonylharnstoff

	Add-on-Kombination			
	Sulfonylharnstoff (Glimepirid) ¹		Sulfonylharnstoff + Metformin ²	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N^a	151	145	108	108
HbA1c (%)^b				
Mittlerer Ausgangswert	8,07	8,15	8,08	8,24
Veränderung zum Ausgangswert ^c	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Differenz zu Placebo ^c (95 % KI)	-0,68* (-0,86; -0,51)		-0,69* (-0,89; -0,49)	
Personen (%), die einen HbA1c < 7 % erreichen (LOCF)^d				
Adjustiert nach Ausgangswert	31,7*	13,0	31,8*	11,1
Körpergewicht (kg) (LOCF)^d				
Mittlerer Ausgangswert	80,56	80,94	88,57	90,07
Veränderung zum Ausgangswert ^c	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Differenz zu Placebo ^c (95 % KI)	-1,54* (-2,17; -0,92)		-2,07* (-2,79; -1,35)	

¹ Glimepirid 4 mg/Tag;

² Metformin (in schnellfreisetzungsfähigen oder retardierten Darreichungsformen) \geq 1500 mg/Tag plus die maximal verträgliche Dosis, die mindestens der halbmaximalen Dosis entsprechen muss, eines Sulfonylharnstoffs über mindestens 8 Wochen vor Einschluss.

^a Randomisierte und behandelte Patienten mit Ausgangswert und mindestens 1 Wirksamkeitsmessung nach Ausgangswert.

^b Spalten 1 und 2, HbA1c mittels LOCF analysiert (siehe Fußnote d); Spalten 3 und 4, HbA1c mittels LRM analysiert (siehe Fußnote e)

^c Least-Squares-Mittelwert, adjustiert nach Ausgangswert

^d LOCF: letzter vorliegender Wert für jeden Patienten (bei Patienten mit Rescue-Therapie vor der Rescue-Therapie)

^e LRM (longitudinal repeated measures analysis) Longitudinale Analyse wiederholter Messungen

* p-Wert < 0,0001 versus Placebo + orale(s) Blutzucker-senkende(s) Arzneimittel

die Dapagliflozin-10-mg-und-Depot-Exenatid-Gruppe überlegen gegenüber Dapagliflozin allein und Depot-Exenatid allein (Tabelle 9 auf Seite 12).

Nüchtern-Plasma-Glucose (fasting plasma glucose, FPG)

Die Behandlung mit Dapagliflozin 10 mg als Monotherapie oder als Add-on-Therapie mit entweder Metformin, Glimepirid, Metformin und einem Sulfonylharnstoff, Sitagliptin (mit oder ohne Metformin) oder Insulin führte zu statistisch signifikanten Reduktionen der FPG (-1,90 bis -1,20 mmol/l [-34,2 bis -21,7 mg/dl]) verglichen mit Placebo (-0,33 bis 0,21 mmol/l [-6,0 bis 3,8 mg/dl]). Dieser Effekt wurde in Woche 1 der Behandlung beobachtet und hielt in Studien, die bis Woche 104 fortgeführt wurden, an.

Die Kombinationsbehandlung mit Dapagliflozin 10 mg und Depot-Exenatid ergab in Woche 28 signifikant größere Reduktionen der FPG: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl) im Vergleich zu -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) für Dapagliflozin allein (p < 0,001) und -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) für Exenatid allein (p < 0,001).

In einer eigenen Studie mit Diabetes-Patienten mit einer eGFR \geq 45 bis < 60 ml/min/1,73 m² zeigte die Behandlung mit Dapagliflozin eine Reduktion der FPG in Woche 24: -1,19 mmol/l (21,46 mg/dl) im Vergleich zu -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) für Placebo (p = 0,001).

Postprandiale Glucose

Die Behandlung mit Dapagliflozin 10 mg als Add-on-Therapie mit Glimepirid führte bis Woche 24 zu statistisch signifikanten Reduktionen der postprandialen Glucose nach 2 Stunden, die bis zu Woche 48 anhielten.

Die Behandlung mit Dapagliflozin 10 mg als Add-on-Therapie mit Sitagliptin (mit oder ohne Metformin) führte bis Woche 24 zu Reduktionen der postprandialen Glucose nach 2 Stunden, die bis zu Woche 48 anhielten.

Die Kombinationsbehandlung mit Dapagliflozin 10 mg und Depot-Exenatid ergab in Woche 28 signifikant größere Reduktionen der postprandialen Glucose nach 2 Stunden im Vergleich zum jeweiligen einzelnen Arzneimittel.

Die Kombinationsbehandlung mit Dapagliflozin 10 mg und Depot-Exenatid ergab in Woche 28 signifikant größere Reduktionen der postprandialen Glucose nach 2 Stunden im Vergleich zum jeweiligen einzelnen Arzneimittel.

Körpergewicht

Dapagliflozin 10 mg als Add-on-Therapie mit Metformin, Glimepirid, Metformin und einem Sulfonylharnstoff, Sitagliptin (mit oder ohne Metformin) oder Insulin führte nach 24 Wochen zu einer statistisch signifikanten Abnahme an Körpergewicht (p < 0,0001, Tabelle 5 auf Seite 9 und Tabelle 6). Dieser Effekt wurde in Studien über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten. In Woche 48 betrug die Differenz für Dapagliflozin als Add-on-Therapie mit Sitagliptin (mit oder ohne Metformin) im Vergleich zu Placebo -2,22 kg. In Woche 102 betrug die Differenz für Dapagliflozin als Add-on-Therapie mit Metformin im Vergleich zu Placebo -2,14 kg bzw. als Add-on-Therapie mit Insulin im Vergleich zu Placebo -2,88 kg.

Dapagliflozin als Add-on-Therapie mit Metformin führte im Vergleich zu Glipizid nach 52 Wochen in einer aktiv kontrollierten

Nicht-Unterlegenheitsstudie zu einer statistisch signifikanten Abnahme an Körpergewicht von -4,65 kg (p < 0,0001, Tabelle 4 auf Seite 9), was über den Zeitraum von 104 und 208 Wochen (-5,06 kg bzw. -4,38 kg) aufrechterhalten wurde.

Die Kombinationsbehandlung mit Dapagliflozin 10 mg und Depot-Exenatid ergab signifikant größere Gewichtsreduktionen im Vergleich zum jeweiligen einzelnen Arzneimittel (Tabelle 9 auf Seite 12).

Eine 24-wöchige Studie zur Ermittlung der Körperzusammensetzung mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) mit 182 Diabetes-Patienten ergab für Dapagliflozin 10 mg plus Metformin verglichen mit Placebo plus Metformin eher eine Abnahme des Körpergewichts und der Körperfettmasse, wie mittels DXA gemessen, als einen Verlust an fettarmem Gewebe oder Flüssigkeit. In einer bildgebenden Magnetresonananz-Substudie ergab die Behandlung mit Forxiga plus Metformin eine numerische Abnahme an viszeralem, adipösem Gewebe im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo plus Metformin.

Blutdruck

In einer vorab spezifizierten, gepoolten Analyse von 13 Placebo-kontrollierten Studien, führte die Behandlung mit Dapagliflozin 10 mg in Woche 24 zu einer Veränderung des systolischen Blutdrucks gegenüber dem Ausgangswert um -3,7 mmHg und des diastolischen Blutdrucks um -1,8 mmHg versus -0,5 mmHg beim systolischen und -0,5 mmHg beim diastolischen Blutdruck in der Placebo-Gruppe. Ähnliche Senkungen wurden bis zu Woche 104 beobachtet.

Die Kombinationsbehandlung mit Dapagliflozin 10 mg und Depot-Exenatid ergab in Woche 28 eine signifikant größere Reduktion des systolischen Blutdrucks (-4,3 mmHg) im Vergleich zu Dapagliflozin allein (-1,8 mmHg, p < 0,05) und Depot-Exenatid allein (-1,2 mmHg, p < 0,01).

In zwei 12-wöchigen, Placebo-kontrollierten Studien wurden insgesamt 1.062 Patienten mit unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes und Hypertonie (trotz vorbestehender, stabiler Behandlung mit einem ACE-Hemmer oder einem Angiotensinrezeptor-Blocker (ARB) in der einen Studie und einem ACE-Hemmer oder ARB plus eine zusätzliche antihypertensive Behandlung in der anderen Studie) mit Dapagliflozin 10 mg oder Placebo behandelt. In beiden Studien verbesserte Dapagliflozin 10 mg plus die übliche antidiabetische Behandlung in Woche 12 den HbA1c-Wert und senkte den Placebo-korrigierten systolischen Blutdruck durchschnittlich um 3,1 bzw. 4,3 mmHg.

In einer eigenen Studie mit Diabetes-Patienten mit einer eGFR \geq 45 bis < 60 ml/min/1,73 m² zeigte die Behandlung mit Dapagliflozin eine Reduktion des im Sitzen gemessenen systolischen Blutdrucks in Woche 24: -4,8 mmHg im Vergleich zu -1,7 mmHg für Placebo (p < 0,05).

Tabelle 7. Ergebnisse einer Placebo-kontrollierten Studie mit Dapagliflozin in Kombination mit Insulin (allein oder mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln) in Woche 24 (LOCF^a)

Parameter	Dapagliflozin 10 mg + Insulin ± orale blutzuckersenkende Arzneimittel ²	Placebo + Insulin ± orale blutzuckersenkende Arzneimittel ²
N^b	194	193
HbA1c (%)		
mittlerer Ausgangswert	8,58	8,46
Veränderung zum Ausgangswert ^c	-0,90	-0,30
Differenz zu Placebo ^c (95 % KI)	-0,60* (-0,74; -0,45)	
Körpergewicht (kg)		
Mittlerer Ausgangswert	94,63	94,21
Veränderung zum Ausgangswert ^c	-1,67	0,02
Differenz zu Placebo ^c (95 % KI)	-1,68* (-2,19; -1,18)	
Mittlere tägliche Insulin-Dosis (IU)¹		
Mittlerer Ausgangswert	77,96	73,96
Veränderung zum Ausgangswert ^c	-1,16	5,08
Differenz zu Placebo ^c (95 % KI)	-6,23* (-8,84; -3,63)	
Personen mit einer mittleren täglichen Insulin-Dosisreduktion von mind. 10 % (%)	19,7**	11,0

- ^a LOCF: letzter vorliegender Wert für jeden Patienten (vor oder am Tag der ersten Insulin-Auftitration, falls erforderlich)
- ^b Alle randomisierten Personen, die während der doppelblinden Kurzzeitphase mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation einnahmen
- ^c *Least-Squares*-Mittelwert, adjustiert nach Ausgangswert und Vorhandensein eines oralen blutzuckersenkenden Arzneimittels
- * p-Wert < 0,0001 versus Placebo + Insulin ± orales blutzuckersenkendes Arzneimittel
- ** p-Wert < 0,05 versus Placebo + Insulin ± orales blutzuckersenkendes Arzneimittel
- ¹ Auftitration des Insulin-Regimes (einschließlich kurz wirksamen, intermediären und basalen Insulins) war nur erlaubt, wenn Personen vordefinierte FPG-Kriterien erfüllten.
- ² Fünzig Prozent der Personen erhielten zum Ausgangszeitpunkt Insulin als Monotherapie; 50 % erhielten 1 oder 2 orale blutzuckersenkende Arzneimittel zusätzlich zu Insulin: Von dieser letztgenannten Gruppe erhielten 80 % Metformin allein, 12 % erhielten eine Therapie mit Metformin plus Sulfonylharnstoff und die Übrigen erhielten andere orale blutzuckersenkende Arzneimittel.

Tabelle 8. Ergebnisse einer aktiv kontrollierten Studie mit Dapagliflozin in Kombinationsbehandlung mit Metformin bei nicht vorbehandelten Patienten in Woche 24 (LOCF^a)

Parameter	Dapagliflozin 10 mg + Metformin	Dapagliflozin 10 mg	Metformin
N^b	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA1c (%)			
Ausgangswert (Mittel)	9,10	9,03	9,03
Veränderung zum Ausgangswert ^c	-1,98	-1,45	-1,44
Differenz zu Dapagliflozin ^c (95 % KI)	-0,53* (-0,74; -0,32)		
Differenz zu Metformin ^c (95 % KI)	-0,54* (-0,75; -0,33)	-0,01 (-0,22; 0,20)	

- ^a LOCF: letzter vorliegender Wert für jeden Patienten (bei Patienten mit *Rescue*-Behandlung vor der *Rescue*-Behandlung).
- ^b Alle randomisierten Patienten, die zumindest eine Dosis der doppelt verblindeten Studienmedikation während der kurzzeitigen Doppelblindperiode einnahmen.
- ^c *Least-Squares*-Mittelwert, adjustiert nach Ausgangswert.
- * p-Wert < 0,0001.

Glykämische Kontrolle bei Patienten mit moderater Nierenfunktionsstörung CKD 3A (eGFR ≥ 45 bis < 60 ml/min/1,73 m²)

Die Wirksamkeit von Dapagliflozin wurde in einer eigenen Studie mit Diabetes-Patien-

ten mit einer eGFR ≥ 45 bis < 60 ml/min/1,73 m² bewertet, deren glykämische Kontrolle unter der üblichen Behandlung unzureichend war. Im Vergleich zu Placebo führte die Behandlung mit Dapagliflozin zu Reduktionen des HbA1c-Wertes und des Kör-

pergewichts (Tabelle 10 auf Seite auf Seite 12).

Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert ≥ 9 %

In einer vorab spezifizierten Analyse von Personen mit einem HbA1c-Ausgangswert ≥ 9,0 % führte die Behandlung mit Dapagliflozin 10 mg zu statistisch signifikanten Reduktionen des HbA1c-Wertes in Woche 24 in der Monotherapie (adjustierte mittlere Veränderung zum Ausgangswert: -2,04 % und 0,19 % für Dapagliflozin 10 mg bzw. Placebo) und in der *Add-on*-Behandlung mit Metformin (adjustierte mittlere Veränderung zum Ausgangswert: -1,32 % und -0,53 % für Dapagliflozin bzw. Placebo).

Kardiovaskuläre und renale Endpunkte

Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE) war eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte klinische Studie, die durchgeführt wurde, um die Wirkung von Dapagliflozin auf kardiovaskuläre Endpunkte im Vergleich zu Placebo bei Anwendung zusätzlich zur bestehenden Hintergrundtherapie zu bestimmen. Alle Patienten hatten Typ-2-Diabetes mellitus und entweder mindestens zwei zusätzliche kardiovaskuläre Risikofaktoren (Alter ≥ 55 Jahre bei Männern oder ≥ 60 Jahre bei Frauen und einen oder mehrere Faktoren von Dyslipidämie, Bluthochdruck oder gegenwärtiger Tabakkonsum) oder eine bestehende kardiovaskuläre Erkrankung.

Von den 17.160 randomisierten Patienten hatten 6.974 (40,6 %) eine bestehende kardiovaskuläre Erkrankung und 10.186 (59,4 %) hatten keine bestehende kardiovaskuläre Erkrankung. 8.582 Patienten wurden auf Dapagliflozin 10 mg und 8.578 auf Placebo randomisiert und über einen Median von 4,2 Jahren beobachtet.

Das mittlere Alter der Studienpopulation war 63,9 Jahre, 37,4 % waren weiblich. Insgesamt hatten 22,4 % seit ≤ 5 Jahren Diabetes, die mittlere Dauer des Diabetes betrug 11,9 Jahre. Der mittlere HbA1c-Wert betrug 8,3 % und der mittlere BMI 32,1 kg/m².

Zu Studienbeginn hatten 10,0 % der Patienten Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte. Die mittlere eGFR betrug 85,2 ml/min/1,73 m², 7,4 % der Patienten hatten eine eGFR < 60 ml/min/1,73 m², und 30,3 % der Patienten hatten Mikro- oder Makroalbuminurie (Albumin-Kreatinin-Quotient im Urin [UACR] ≥ 30 bis ≤ 300 mg/g bzw. > 300 mg/g).

Die meisten Patienten (98 %) wendeten zu Studienbeginn ein oder mehrere Arzneimittel zur Behandlung des Diabetes an, einschließlich Metformin (82 %), Insulin (41 %) und Sulfonylharnstoff (43 %).

Die primären Endpunkte waren die Zeit bis zum ersten Ereignis aus dem kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt oder ischämischem Schlaganfall (MACE) und die Zeit bis zum ersten Ereignis aus der Kombination aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod. Die sekundären Endpunkte waren ein renaler kombinierter Endpunkt und Gesamtmortalität.

Tabelle 9. Ergebnisse einer 28-wöchigen Studie mit Dapagliflozin und Depot-Exenatid im Vergleich zu Dapagliflozin allein und Depot-Exenatid allein, in Kombination mit Metformin (Intent-to-treat-Patienten)

Parameter	Dapagliflozin 10 mg QD + Depot-Exenatid 2 mg QW	Dapagliflozin 10 mg QD + Placebo QW	Depot-Exenatid 2 mg QW + Placebo QD
	N	230	227
HbA1c (%)			
mittlerer Ausgangswert	9,29	9,25	9,26
Veränderung zum Ausgangswert ^a	-1,98	-1,39	-1,60
mittlere Differenz der Änderung zum Ausgangswert zwischen Kombination und einzelner Arzneimittel (95 % KI)		-0,59* (-0,84; -0,34)	-0,38** (-0,63; -0,13)
Personen (%), die einen HbA1c < 7 % erreichen	44,7	19,1	26,9
Körpergewicht (kg)			
mittlerer Ausgangswert	92,13	90,87	89,12
Veränderung zum Ausgangswert ^a	-3,55	-2,22	-1,56
mittlere Differenz der Änderung zum Ausgangswert zwischen Kombination und einzelner Arzneimittel (95 % KI)		-1,33* (-2,12; -0,55)	-2,00* (-2,79; -1,20)

QD=einmal täglich, QW=einmal wöchentlich, N =Anzahl an Patienten, KI=Konfidenzintervall.

^a Adjustierte *Least-Squares*-Mittelwerte (*LS Mean*) und Behandlungsgruppendifferenz(en) der Änderung der Ausgangswerte in Woche 28 werden dargestellt anhand eines gemischten Modells mit wiederholten Messungen (MMRM) einschließlich Behandlung, Region, HbA1c-Ausgangswert Stratum (< 9,0 % oder ≥ 9,0 %), Woche sowie Behandlung durch wöchentliche Einwirkung als feststehende Faktoren und dem Ausgangswert als Kovariate.

* p < 0,001, **p < 0,01.

p-Werte sind alle adjustierte p-Werte für Multiplizität.

Analysen schließen Messungen nach *Rescue*-Therapie und nach vorzeitigem Absetzen der Studienmedikation aus.

Tabelle 10. Ergebnisse einer Placebo-kontrollierten Studie mit Dapagliflozin mit Diabetes-Patienten mit einer eGFR ≥ 45 bis < 60 ml/min/1,73 m² in Woche 24

N ^b	Dapagliflozin ^a 10 mg	Placebo ^a
	159	161
HbA1c (%)		
mittlerer Ausgangswert	8,35	8,03
Veränderung zum Ausgangswert ^b	-0,37	-0,03
Differenz gegenüber Placebo ^b (95 % KI)	-0,34* (-0,53; -0,15)	
Körpergewicht (kg)		
mittlerer Ausgangswert	92,51	88,30
Prozentuale Veränderung zum Ausgangswert ^c	-3,42	-2,02
Differenz der prozentualen Veränderung gegenüber Placebo ^c (95 % KI)	-1,43* (-2,15; -0,69)	

^a Metformin oder Metforminhydrochlorid waren Teil der üblichen Behandlung bei 69,4 % bzw. 64,0 % der Patienten in den Dapagliflozin- bzw. Placebogruppen.

^b *Least-Squares*-Mittelwert, adjustiert nach Ausgangswert.

^c Abgeleitet vom *Least-Squares*-Mittelwert, adjustiert nach Ausgangswert.

* p < 0,001

Schwere, unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse

Dapagliflozin 10 mg zeigte Nicht-Unterlegenheit gegenüber Placebo für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt oder ischämischem Schlaganfall (einseitiger p-Wert < 0,001).

Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärer Tod

Dapagliflozin 10 mg zeigte Überlegenheit gegenüber Placebo bei der Prävention des

kombinierten Endpunkts aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod (Abbildung 1 auf Seite 13). Der Unterschied in Bezug auf den Behandlungseffekt wurde durch Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz verursacht, wobei es in Bezug auf kardiovaskulären Tod keinen Unterschied gab (Abbildung 2 auf Seite 13).

Der Nutzen der Behandlung mit Dapagliflozin gegenüber Placebo wurde bei Patienten mit und ohne bestehende kardiovaskuläre

Erkrankung sowie mit und ohne Herzinsuffizienz zu Studienbeginn beobachtet und war über die Hauptsubgruppen einschließlich Alter, Geschlecht, Nierenfunktion (eGFR) und Region hinweg konsistent.

Die Ergebnisse für die primären und sekundären Endpunkte sind in Abbildung 2 auf Seite 13 dargestellt. Die Überlegenheit von Dapagliflozin gegenüber Placebo wurde für MACE nicht gezeigt (p = 0,172). Der renale kombinierte Endpunkt sowie die Gesamtmortalität wurden daher im Rahmen der konfirmatorischen Testprozedur nicht getestet.

Nephropathie

Dapagliflozin reduzierte das Auftreten von Ereignissen im kombinierten Endpunkt aus bestätigter, anhaltender Abnahme der eGFR, terminaler Niereninsuffizienz und renalem oder kardiovaskulärem Tod. Der Unterschied zwischen den Gruppen wurde durch weniger Ereignisse der renalen Komponenten verursacht: anhaltende Abnahme der eGFR, Abnahme von terminaler Niereninsuffizienz und renalem Tod (Abbildung 2 auf Seite 13).

Die Hazard Ratio (HR) für die Zeit bis zur Nephropathie (anhaltende eGFR-Abnahme, terminale Niereninsuffizienz und renaler Tod) betrug 0,53 (95 % KI 0,43; 0,66) für Dapagliflozin gegenüber Placebo.

Darüber hinaus senkte Dapagliflozin das erstmalige Auftreten von anhaltender Albuminurie (HR 0,79 [95 % KI 0,72; 0,87]) und führte zu einer größeren Regression von Makroalbuminurie (HR 1,82 [95 % KI 1,51; 2,20]) im Vergleich zu Placebo.

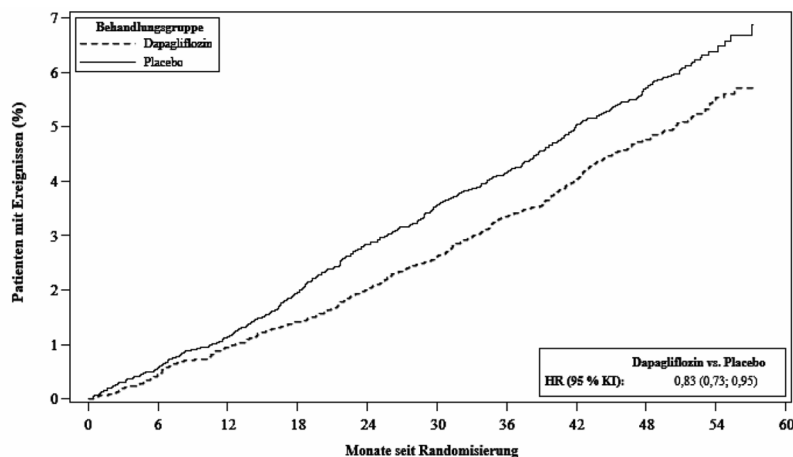
Typ-1-Diabetes mellitus

In zwei 24-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten klinischen Studien mit einer 28-Wochen-Verlängerung wurde Dapagliflozin in Ergänzung zu frei anpassbarem Insulin untersucht, um die Wirksamkeit und Sicherheit bei erwachsenen Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus und unzureichender glykämischer Kontrolle (definiert als HbA1c-Wert ≥ 7,5 %) durch Insulin allein zu bewerten. Nach einer 8-wöchigen Vorlaufphase, um die Diabetes-Behandlung (glykämische Kontrolle einschließlich Hyperglykämie und Hypoglykämie, Ernährung, Bewegungsmuster) jedes einzelnen Patienten zu optimieren, wurden insgesamt 1.646 Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥ 7,5 % und ≤ 10,5 % auf die Gruppen 5 mg Dapagliflozin einmal täglich, 10 mg Dapagliflozin einmal täglich oder Placebo einmal täglich randomisiert. Während der Studie wurde die Insulindosis wenn erforderlich angepasst.

Glykämische Kontrolle

In Woche 24 führte die Behandlung mit Dapagliflozin einmal täglich zu statistisch signifikanten Verbesserungen des HbA1c-Wertes im Vergleich zu Placebo (Tabelle 11 auf Seite 14). Dieses Ergebnis war über die Subgruppen hinweg einheitlich. In Woche 52 betrug die adjustierten mittleren Veränderungen des HbA1c-Wertes vom Ausgangswert gegenüber Placebo -0,33 % bzw. -0,20 % in den beiden Studien bei den Patienten, die mit Dapagliflozin 5 mg behandelt wurden. Die Behandlung mit Dapagliflozin war, verglichen mit Placebo,

Abbildung 1: Zeit bis zum ersten Auftreten von Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod



Patienten mit Risiko

Dapagliflozin: 8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445	1626
Placebo: 8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573

Patienten mit Risiko entspricht der Anzahl an Patienten mit Risiko zu Beginn des Zeitraums. HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall.

Abbildung 2: Behandlungseffekte für die primären kombinierten Endpunkte und ihre Komponenten sowie für die sekundären Endpunkte und Komponenten

	Dapagliflozin n (%) (N=8582)	Placebo n (%) (N=8578)	Hazard-Ratio (95%-KI)	p-Wert
Primäre-Endpunkte				
Kombination aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz/kardiovaskulärem Tod	417 (4,9)	496 (5,8)	0,83 (0,73; 0,95)	0,005
Kombination aus kardiovaskulärem Tod/Myokardinfarkt/ischämischen Schlaganfall	756 (8,8)	803 (9,4)	0,93 (0,84; 1,03)	0,172
Komponenten der kombinierten Endpunkte				
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	212 (2,5)	286 (3,3)	0,73 (0,61; 0,88)	<0,001
Kardiovaskulärer Tod	245 (2,9)	249 (2,9)	0,98 (0,82; 1,17)	0,830
Myokardinfarkt	393 (4,6)	441 (5,1)	0,89 (0,77; 1,01)	0,080
Ischämischer Schlaganfall	235 (2,7)	231 (2,7)	1,01 (0,84; 1,21)	0,916
Sekundäre-Endpunkte				
Renaler-kombinierter-Endpunkt				
Renale-Komponenten:				
Anhaltende eGFR-Abnahme	120 (1,4)	221 (2,6)	0,54 (0,43; 0,67)	<0,001
Terminale Niereninsuffizienz	6 (<0,1)	19 (0,2)	0,31 (0,13; 0,79)	0,013
Renaler Tod	6 (<0,1)	10 (0,1)	0,60 (0,22; 1,65)	0,324
Gesamtmortalität	529 (6,2)	570 (6,6)	0,93 (0,82; 1,04)	0,198

Der renale kombinierte Endpunkt ist definiert als: anhaltende, bestätigte $\geq 40\%$ ige Abnahme der eGFR zu einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² und/oder terminale Niereninsuffizienz (Dialyse ≥ 90 Tage oder Nierentransplantation, anhaltende bestätigte eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) und/oder renaler oder kardiovaskulärer Tod.

Die p-Werte sind zweiseitig. Die p-Werte für die sekundären Endpunkte und für die einzelnen Komponenten sind nominal. Die Zeit bis zum ersten Ereignis wurde mit einem Cox proportionalen Hazard Modell analysiert. Die Anzahl der ersten Ereignisse für die einzelnen Komponenten entspricht der tatsächlichen Anzahl an ersten Ereignissen für jede einzelne Komponente und summiert nicht die Anzahl an Ereignissen des kombinierten Endpunkts auf.

KI=Konfidenzintervall

nicht mit einem Anstieg des Prozentsatzes an Patienten mit Hypoglykämie-Ereignissen assoziiert. Die Anzahl an Patienten mit schwerer Hypoglykämie war über die Behandlungsgruppen hinweg ausgewogen (6,9 % und 7,5 % in Woche 24 in der Dapagliflozin-5-mg- bzw. in der Placebogruppe).

Der Prozentsatz an Patienten, die Reduktionen des HbA1c-Wertes von $\geq 0,5\%$ ohne schwere Hypoglykämie erreichten, war bei mit Dapagliflozin behandelten Patienten statistisch signifikant höher im Vergleich zu Placebo (Tabelle 11 auf Seite 14).

Glykämische Variabilität

Im Vergleich zu Placebo betrug die adjustierte mittlere Veränderung der mittleren Amplitude der Glucose-Schwankungen für Dapagliflozin 5 mg in den beiden Studien $-0,96$ mmol/l ($-17,30$ mg/dl) bzw. $-0,55$ mmol/l ($-9,85$ mg/dl) vom Ausgangswert bis Woche 24 ($p < 0,0001$).

Vom Ausgangswert bis Woche 24 betrug die statistisch signifikanten Erhöhungen des Prozentsatzes an Glucose-Messwerten, die in den Bereich von $> 3,9$ mmol/l bis ≤ 10 mmol/l (> 70 mg/dl bis ≤ 180 mg/dl) fielen, für Dapagliflozin 5 mg im Vergleich

zu Placebo + 9,11 % bzw. + 9,02 % in den beiden Studien ($p < 0,0001$). Diese Erhöhung ging nicht mit einer Erhöhung des Prozentsatzes der 24-Stunden-Glucosewerte von $< 3,9$ mmol/l (70 mg/dl) einher.

Insulindosis

In den beiden Studien betrug die statistisch signifikanten Veränderungen ($p < 0,0001$) der prozentualen Reduktion der Insulinsamtdosis gegenüber dem Ausgangswert in Woche 24 für Dapagliflozin 5 mg $-8,80\%$ bzw. $-10,78\%$ im Vergleich zu Placebo.

Körpergewicht

Im Vergleich zu Placebo wurden für Dapagliflozin statistisch signifikante Reduktionen des Körpergewichts gezeigt (Tabelle 11 auf Seite 14). Mit Dapagliflozin behandelte Patienten wiesen einen kontinuierlichen Gewichtsverlust über den 24-wöchigen Zeitraum auf. In Woche 52 betrug die adjustierten mittleren Veränderungen des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert für Dapagliflozin 5 mg in den beiden Studien $-2,56$ kg bzw. $-3,50$ kg im Vergleich zu Placebo.

Herzinsuffizienz

Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) war eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie an Patienten mit Herzinsuffizienz (New York Heart Association [NYHA] funktionale Klasse II-IV) mit reduzierter Ejektionsfraktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion [LVEF] $\leq 40\%$), um den Effekt von Dapagliflozin in Ergänzung zu einer Standard-Hintergrundtherapie auf die Häufigkeit von kardiovaskulärem Tod und Verschlechterung der Herzinsuffizienz gegenüber Placebo zu bestimmen.

Von den 4.744 Patienten wurden 2.373 auf Dapagliflozin 10 mg und 2.371 auf Placebo randomisiert und über einen medianen Zeitraum von 18 Monaten beobachtet. Das mittlere Alter der Studienpopulation betrug 66 Jahre, 77 % waren männlich.

Zum Ausgangswert waren 67,5 % der Patienten als NYHA-Klasse II klassifiziert, 31,6 % als Klasse III und 0,9 % als Klasse IV. Die mediane LVEF betrug 32 %. 56 % der Herzinsuffizienzen waren ischämisch, 36 % waren nicht ischämisch und bei 8 % war die Ätiologie nicht bekannt. In jeder Behandlungsgruppe hatten 42 % der Patienten einen Typ-2-Diabetes mellitus in der Vorgeschichte und weitere 3 % der Patienten in jeder Gruppe waren mit einem Typ-2-Diabetes mellitus auf Basis eines HbA1c-Wertes $\geq 6,5\%$ sowohl bei Studieneinschluss als auch bei Randomisierung klassifiziert. Die Patienten erhielten eine Standard-Hintergrundtherapie. 94 % der Patienten wurden mit ACE-I, ARB oder Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitoren (ARNI, 11 %) behandelt, 96 % mit Beta-Blockern, 71 % mit Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten (MRA), 93 % mit Diuretika und 26 % hatten ein implantierbares Gerät.

Patienten mit einer eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn wurden in die Studie eingeschlossen. Die mittlere eGFR betrug 66 ml/min/1,73 m², 41 % der Patienten hatten eine eGFR < 60 ml/

min/1,73 m² und 15 % hatten eine eGFR < 45 ml/min/1,73 m².

Kardiovaskulärer Tod und Verschlechterung der Herzinsuffizienz

Dapagliflozin war Placebo überlegen bei der Prävention des primären zusammengesetzten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder dringendem Arztbesuch wegen Herzinsuffizienz (HR 0,74 [95 % KI 0,65; 0,85], p < 0,0001). Der Effekt wurde bereits früh beobachtet und blieb über die Dauer der Studie erhalten (Abbildung 3).

Alle drei Komponenten des primären zusammengesetzten Endpunkts trugen einzeln zum Behandlungseffekt bei (Abbildung 4 auf Seite 15). Es gab nur wenige dringende Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz.

Dapagliflozin reduzierte auch die Gesamtzahl an Ereignissen von Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (erstes oder wiederkehrendes) und von kardiovaskulärem Tod. Es gab 567 Ereignisse in der Dapagliflozin-Gruppe gegenüber 742 Ereignissen in der Placebo-Gruppe (Ratenverhältnis 0,75 [95 % KI 0,65; 0,88]; p = 0,0002).

Der Behandlungsvorteil von Dapagliflozin wurde bei Herzinsuffizienz-Patienten sowohl mit Typ-2-Diabetes mellitus als auch ohne Diabetes beobachtet. Dapagliflozin reduzierte den primären zusammengesetzten Endpunkt aus Häufigkeit von kardiovaskulärem Tod und Verschlechterung der Herzinsuffizienz mit einer HR von 0,75 (95 % KI 0,63; 0,90) bei Patienten mit Diabetes und einer HR von 0,73 (95 % KI 0,60; 0,88) bei Patienten ohne Diabetes.

Der Behandlungsvorteil von Dapagliflozin gegenüber Placebo war bezogen auf den primären Endpunkt auch über andere Hauptsubgruppen hinweg konsistent, einschließlich gleichzeitiger Herzinsuffizienz-Behandlung, Nierenfunktion (eGFR), Alter, Geschlecht und Region.

Ergebnisse aus Patientenbefragungen (patient reported outcome) – Herzinsuffizienz-Symptome

Der Behandlungseffekt von Dapagliflozin auf Herzinsuffizienz-Symptome wurde anhand des *Total Symptom Score of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaires (KCCQ-TSS)* bewertet, das Häufigkeit und Schwere von Herzinsuffizienz-Symptomen, einschließlich Fatigue, peripheren Ödemen, Dyspnoe und Orthopnoe, quantifiziert. Die Werte reichen von 0 bis 100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitsstatus darstellen.

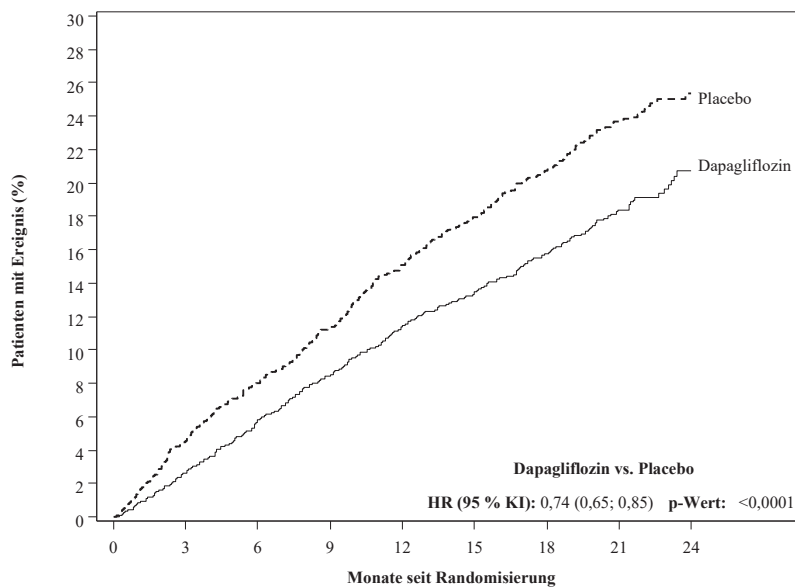
Die Behandlung mit Dapagliflozin führte zu einem statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Nutzen bei Herzinsuffizienz-Symptomen gegenüber Placebo, wie im KCCQ-TSS anhand der Veränderung in Monat 8 gegenüber dem Ausgangswert gemessen wurde (Gewinn-Verhältnis 1,18 [95 % KI 1,11; 1,26]; p < 0,0001). Sowohl Symptomhäufigkeit als auch Symptombelastung trugen zu den Ergebnissen bei. Ein Vorteil wurde sowohl für die Verbesserung der Herzinsuffizienz-Symptome als auch für

Tabelle 11. Ergebnisse von zwei Placebo-kontrollierten, klinischen Studien mit Dapagliflozin in Ergänzung zu Insulin bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes mellitus in Woche 24

Wirksamkeitsparameter	Studie MB102229		Studie MB102230	
	Dapagliflozin 5 mg + Insulin N = 259	Placebo + Insulin N = 260	Dapagliflozin 5 mg + Insulin N = 271	Placebo + Insulin N = 272
HbA1c (%)				
Mittlerer Ausgangswert	8,52	8,50	8,45	8,40
Veränderung zum Ausgangswert	-0,45	-0,03	-0,34	0,03
Differenz zu Placebo	-0,42*		-0,37*	
95 % KI	(-0,56; -0,28)		(-0,49; -0,26)	
Patienten (%), die HbA1c-Reduktionen von ≥ 0,5 % ohne schwere Hypoglykämie erreichen	49,6*	25,3	39,5*	20,1
Körpergewicht (kg)				
Mittlerer Ausgangswert	81,67	84,42	79,22	79,03
Veränderung zum Ausgangswert	-2,84	0,15	-2,50	0,06
Differenz zu Placebo	-2,96*		-2,56*	
95 % KI	(-3,63; -2,28)		(-3,12; -2,00)	

* p < 0,0001 versus Placebo

Abbildung 3: Zeit bis zum ersten Auftreten des zusammengesetzten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder dringendem Arztbesuch wegen Herzinsuffizienz



Patienten mit Risiko	2305	2221	2147	2002	1560	1146	612	210
Dapagliflozin:	2373	2221	2147	2002	1560	1146	612	210
Placebo:	2371	2258	2163	2075	1478	1096	593	210

Ein dringender Arztbesuch war definiert als eine dringende, ungeplante Untersuchung durch einen Arzt, z. B. in einer Notaufnahme, und das Erfordernis einer Behandlung einer sich verschlechternden Herzinsuffizienz (anders als nur eine Erhöhung oraler Diuretika). Patienten mit Risiko entspricht der Anzahl an Patienten mit Risiko zu Beginn des Zeitraums.

die Vermeidung der Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptome gesehen.

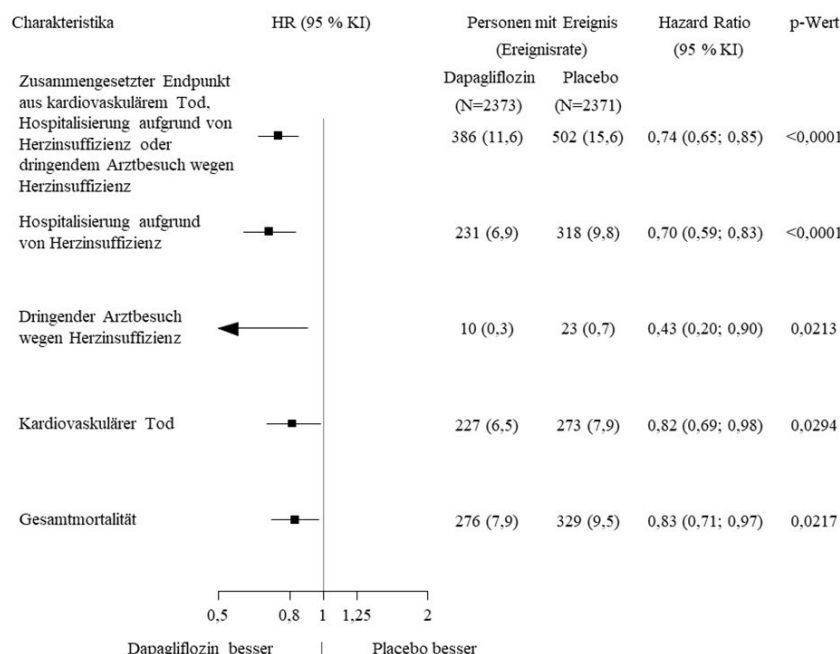
In einer *Responder*-Analyse war der Anteil an Patienten mit einer klinisch bedeutsamen Verbesserung bezogen auf den KCCQ-TSS vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt 8 Monate, definiert als 5 Punkte oder mehr, in der Dapagliflozin-Behandlungsgruppe höher im Vergleich zu Placebo. Der Anteil an Patienten mit einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung, definiert als 5 Punkte oder mehr, war in der Dapagliflozin-Behandlungsgruppe kleiner

im Vergleich zu Placebo. Der für Dapagliflozin beobachtete Vorteil blieb auch bei Anwendung konservativerer Grenzwerte für eine größere, klinisch bedeutsame Veränderung erhalten (Tabelle 12 auf Seite 15).

Nephropathie

Es gab wenige Ereignisse bezogen auf den renalen zusammengesetzten Endpunkt (bestätigte anhaltende ≥ 50 % eGFR-Abnahme, ESRD oder renaler Tod); die Inzidenz betrug 1,2 % in der Dapagliflozin-Gruppe und 1,6 % in der Placebo-Gruppe.

Abbildung 4: Behandlungseffekte bezogen auf den primären zusammengesetzten Endpunkt, seine Komponenten und die Gesamtmortalität



Ein dringender Arztbesuch war definiert als eine dringende, ungeplante Untersuchung durch einen Arzt, z. B. in einer Notaufnahme, und das Erfordernis einer Behandlung einer sich verschlechternden Herzinsuffizienz (anders als nur eine Erhöhung oraler Diuretika).

Die Anzahl erster Ereignisse für die Einzelkomponenten entspricht der tatsächlichen Anzahl erster Ereignisse für jede Komponente und summiert sich nicht auf die Anzahl der Ereignisse des zusammengesetzten Endpunkts auf.

Ereignisraten werden als Anzahl an Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre der Nachuntersuchung dargestellt.

Die p-Werte für die Einzelkomponenten und die Gesamtmortalität sind nominal.

Tabelle 12. Anzahl und Prozent der Patienten mit klinisch bedeutsamer Verbesserung und Verschlechterung bezogen auf den KCCQ-TSS in Monat 8

Änderung gegenüber dem Ausgangswert in Monat 8:	Dapagliflozin 10 mg n ^a = 2.086	Placebo n ^a = 2.062	odds ratio ^c (95 % KI)	p-Wert ^f
	n (%) verbessert ^b	n (%) verbessert ^b		
Verbesserung				
≥ 5 Punkte	933 (44,7)	794 (38,5)	1,14 (1,06; 1,22)	0,0002
≥ 10 Punkte	689 (33,0)	579 (28,1)	1,13 (1,05; 1,22)	0,0018
≥ 15 Punkte	474 (22,7)	406 (19,7)	1,10 (1,01; 1,19)	0,0300
Verschlechterung				
≥ 5 Punkte	537 (25,7)	693 (33,6)	0,84 (0,78; 0,89)	< 0,0001
≥ 10 Punkte	395 (18,9)	506 (24,5)	0,85 (0,79; 0,92)	< 0,0001

^a Anzahl an Patienten mit einem beobachteten KCCQ-TSS oder die vor Monat 8 verstarben.

^b Anzahl an Patienten mit einer beobachteten Verbesserung von mindestens 5, 10 oder 15 Punkten gegenüber dem Ausgangswert. Patienten, die vor dem gegebenen Zeitpunkt verstarben, wurden als nicht verbessert gezählt.

^c Für eine Verbesserung begünstigt eine odds ratio > 1 Dapagliflozin 10 mg.

^d Anzahl an Patienten mit einer beobachteten Verschlechterung von mindestens 5 oder 10 Punkten gegenüber dem Ausgangswert. Patienten, die vor dem gegebenen Zeitpunkt verstarben, wurden als verschlechtert gezählt.

^e Für eine Verschlechterung begünstigt eine odds ratio < 1 Dapagliflozin 10 mg.

^f p-Werte sind nominal.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Dapagliflozin eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus und Typ-1-Diabetes mellitus gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Dapagliflozin eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für die Vermeidung von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe wurde Dapagliflozin schnell und gut resorbiert. Die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) von Dapagliflozin wurden üblicherweise innerhalb von 2 Stunden nach Gabe im nüchternen Zustand erreicht. Nach einmal täglicher Gabe von Dosen von 10 mg Dapagliflozin betrug die geometrische Mittel der C_{max}- und AUC_τ-Werte von Dapagliflozin im steady state 158 ng/ml bzw. 628 ng h/ml. Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Dapagliflozin nach Gabe einer 10-mg-Dosis beträgt 78 %. Die Gabe zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit verringerte die C_{max} von Dapagliflozin um bis zu 50 % und verlängerte t_{max} um ca. 1 Stunde, aber die AUC blieb verglichen mit dem Nüchternzustand unverändert. Diese Veränderungen werden nicht als klinisch bedeutsam angesehen. Daher kann Forxiga unabhängig von einer Mahlzeit angewendet werden.

Verteilung

Dapagliflozin ist zu ca. 91 % proteingebunden. Die Proteinbindung war bei verschiedenen Krankheitszuständen (z.B. Nieren- oder Leberfunktionsstörungen) nicht verändert. Das mittlere Verteilungsvolumen von Dapagliflozin im steady state betrug 118 Liter.

Biotransformation

Dapagliflozin wird extensiv metabolisiert, wobei hauptsächlich der inaktive Metabolit Dapagliflozin-3-O-glucuronid entsteht. Dapagliflozin-3-O-glucuronid oder andere Metaboliten tragen nicht zur blutzuckersenkenden Wirkung bei. Die Bildung von Dapagliflozin-3-O-glucuronid wird über UGT1A9, ein Enzym, das in Leber und Niere vorkommt, vermittelt. Die CYP-vermittelte Metabolisierung war ein untergeordneter Abbauweg beim Menschen.

Elimination

Die mittlere terminale Halbwertszeit (t_{1/2}) im Plasma betrug für Dapagliflozin 12,9 Stunden nach einer oralen Einzeldosis von Dapagliflozin 10 mg an gesunde Probanden. Die mittlere systemische Gesamtklearance von intravenös angewendetem Dapagliflozin betrug 207 ml/min. Dapagliflozin und dazugehörige Metaboliten werden hauptsächlich über den Harn eliminiert, wobei

weniger als 2 % als unverändertes Dapagliflozin ausgeschieden werden. Nach der Gabe einer 50-mg-Dosis von [¹⁴C]-Dapagliflozin wurden 96 % wiedergefunden, 75 % im Urin und 21 % in den Fäzes. In den Fäzes wurden etwa 15 % der Dosis als unveränderter Wirkstoff ausgeschieden.

Linearität

Die Dapagliflozin-Exposition erhöhte sich proportional zur Steigerung der Dapagliflozin-Dosis im Bereich von 0,1 bis 500 mg, und die Pharmakokinetik veränderte sich nicht im Laufe der Zeit bei wiederholter täglicher Dosierung über einen Zeitraum bis zu 24 Wochen.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

Im *steady state* (1-mal täglich 20 mg Dapagliflozin für 7 Tage) hatten Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und leichter, moderater oder schwerer Nierenfunktionsstörung (bestimmt über die Iohexol-Plasmaclearance) mittlere systemische Dapagliflozin-Expositionen, die um 32 %, 60 % bzw. 87 % höher waren als die von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und normaler Nierenfunktion. Im *steady state* war die Glucose-Ausscheidung mit dem Harn über 24 Stunden in hohem Maße von der Nierenfunktion abhängig. 85, 52, 18 und 11 g Glucose/Tag wurden von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und normaler Nierenfunktion bzw. leichter, moderater oder schwerer Nierenfunktionsstörung ausgeschieden. Der Einfluss einer Hämodialyse auf die Dapagliflozin-Exposition ist nicht bekannt.

Leberfunktionsstörungen

Bei Personen mit leichter oder moderater Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassen A und B) waren die mittleren C_{max}- und AUC-Werte von Dapagliflozin um bis zu 12 % bzw. 36 % höher als die der entsprechenden gesunden Kontrollpersonen. Diese Unterschiede wurden nicht als klinisch relevant erachtet. Bei Personen mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) waren die mittleren C_{max}- und AUC-Werte von Dapagliflozin um 40 % bzw. 67 % höher als die der entsprechenden gesunden Kontrollpersonen.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei Personen bis zu einem Alter von 70 Jahren gibt es keinen klinisch bedeutsamen Anstieg der Exposition, der allein auf dem Alter beruht. Jedoch kann eine erhöhte Exposition aufgrund der altersbedingten Abnahme der Nierenfunktion erwartet werden. Es gibt keine ausreichenden Daten, um Schlussfolgerungen in Bezug auf die Exposition bei Patienten > 70 Jahre zu ziehen.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

Geschlecht

Es wurde abgeschätzt, dass die mittlere Dapagliflozin-AUC_{ss} bei Frauen etwa 22 % höher ist als bei Männern.

Ethnische Zugehörigkeit

Es gab zwischen weißen, schwarzen oder asiatischen Bevölkerungsgruppen keine kli-

nisch relevanten Unterschiede in Bezug auf die systemischen Expositionen.

Körpergewicht

Es wurde festgestellt, dass die Dapagliflozin-Exposition mit steigendem Gewicht sinkt. Deshalb haben Patienten mit niedrigem Körpergewicht möglicherweise eine etwas erhöhte Exposition und Patienten mit hohem Körpergewicht eine etwas erniedrigte Exposition. Die Unterschiede in Bezug auf die Exposition wurden allerdings nicht als klinisch bedeutsam erachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potenzial und zur Fertilität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In zweijährigen Kanzerogenitätsstudien induzierte Dapagliflozin über alle untersuchten Dosierungen hinweg weder an Ratten noch an Mäusen Tumore.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Die direkte Gabe von Dapagliflozin an nicht mehr gesäugte Jungtatten und die indirekte Exposition am Ende der Trächtigkeit (Zeitspannen entsprechend dem zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester in Bezug auf die menschliche renale Reifung) und Stillzeit sind jeweils mit einer erhöhten Inzidenz und/oder Schwere von Dilatationen des Nierenbeckens und der Nierentubuli bei den Nachkommen verbunden.

In einer Toxizitätsstudie mit Jungtieren, bei der junge Ratten postnatal von Tag 21 bis Tag 90 direkt eine Dapagliflozin-Dosis erhielten, wurde über Dilatationen des Nierenbeckens und der Nierentubuli über alle Dosisbereiche hinweg berichtet; die Welpen-Expositionen bei der niedrigsten getesteten Dosis entsprachen dem ≥ 15-Fachen der maximal empfohlenen Dosis für den Menschen. Diese Befunde waren verbunden mit dosisabhängigen Erhöhungen des Nierengewichts und einer makroskopischen Nierenvergrößerung, die über alle Dosen hinweg beobachtet wurden. Die bei Jungtieren beobachteten Dilatationen des Nierenbeckens und der Nierentubuli waren innerhalb der etwa 1-monatigen Genesungsperiode nicht vollständig reversibel.

In einer separaten Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung erhielten trächtige Ratten ab Tag 6 der Tragzeit bis Tag 21 nach der Geburt Dosierungen, und die Welpen wurden der Substanz indirekt *in utero* und während der Stillzeit ausgesetzt. (Es wurde eine Satellitenstudie durchgeführt, um die Dapagliflozin-Expositionen in der Milch und in den Welpen zu bewerten.) Eine erhöhte Inzidenz oder Schwere von Dilatationen des Nierenbeckens wurde bei den erwachsenen Nachkommen der behandelten Muttertiere beobachtet, allerdings nur bei der höchsten getesteten Dosis (die damit verbundenen Dapagliflozin-Expositionen bei Muttertier und Welpen betragen das 1415-Fache bzw. 137-Fache der Humanwerte bei der maximal empfohlenen Dosis für den Menschen). Eine zusätzliche Entwicklungstoxizität beschränkte sich auf eine dosisabhängige Gewichtsabnahme

der Welpen und wurde nur bei einer Dosis von ≥ 15 mg/kg/Tag beobachtet (in Verbindung mit Welpen-Expositionen entsprechend dem ≥ 29-Fachen der Humanwerte bei der maximal empfohlenen Dosis für den Menschen). Eine maternale Toxizität war nur bei der getesteten Höchstdosis evident; sie war auf vorübergehende Reduktionen des Körpergewichts und der Nahrungsaufnahme beschränkt. Der *no observed adverse effect level* (NOAEL) für Entwicklungstoxizität, die niedrigste getestete Dosis, ist mit einem Vielfachen der maternalen systemischen Exposition verbunden, die etwa dem 19-Fachen der Humanwerte bei der für den Menschen empfohlenen Maximaldosis entspricht.

In zusätzlichen embryo-fetalen Entwicklungsstudien an Ratten und Kaninchen wurde Dapagliflozin in Intervallen gegeben, die mit den Hauptperioden der Organogenese bei den jeweiligen Spezies zusammenfielen. Über alle getesteten Dosierungen hinweg wurden am Kaninchen weder maternale noch Entwicklungstoxizitäten beobachtet; die getestete Höchstdosis ist mit einem Vielfachen der systemischen Exposition verbunden, die etwa dem 1191-Fachen der für den Menschen empfohlenen Maximaldosis entspricht. Bei Ratten war Dapagliflozin weder embryoletal noch teratogen bei Expositionen bis zum 1441-Fachen der für den Menschen empfohlenen Maximaldosis.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose (E460i)
Lactose
Crospovidon (E1202)
Siliciumdioxid (E551)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] (E470b)

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol) (E1203)
Titanioxid (E171)
Macrogol 3350
Talkum (E553b)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (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

Alu/Alu-Blisterpackung
Packungsgrößen mit 14, 28 und 98 Filmtabletten in nicht perforierten Kalenderblisterpackungen.

Packungsgrößen mit 30 × 1 und 90 × 1 Filmtabletten in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/795/001 14 Filmtabletten
EU/1/12/795/002 28 Filmtabletten
EU/1/12/795/003 98 Filmtabletten
EU/1/12/795/004 30 × 1 (Einzeldosis)
Filmtabletten
EU/1/12/795/005 90 × 1 (Einzeldosis)
Filmtabletten

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
12. November 2012
Datum der letzten Verlängerung der
Zulassung: 28. August 2017

10. STAND DER INFORMATION



November 2020

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN

Forxiga® 5 mg Filmtabletten: Packungen zu 28  und 98  Filmtabletten. Klinikpackungen mit 28 Filmtabletten.

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesen Präparaten wenden Sie sich bitte an den örtlichen Vertreter:

AstraZeneca GmbH
22876 Wedel
Telefon: 0 41 03/70 80
Produktanfragen: 0800 22 88 660
E-Mail: azinfo@astrazeneca.com
www.astrazeneca.de

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt