

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Forxiga® 5 mg Filmtabletten
Forxiga® 10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Forxiga 5 mg Filmtabletten

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

Forxiga 10 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) 1 H₂O, entsprechend 10 mg Dapagliflozin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Forxiga 5 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält 25 mg Lactose.

Forxiga 10 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält 50 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Forxiga 5 mg Filmtabletten

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.

Forxiga 10 mg Filmtabletten

Gelbe, bikonvexe, rautenförmige Filmtabletten, ungefähr 1,1 x 0,8 cm diagonal, mit der Prägung „10“ auf der einen und der Prägung „1428“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Forxiga ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert als:

Monotherapie

Wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.

Add-on-Kombinationstherapie

In Kombination mit anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker, zusammen mit einer Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich verfügbarer Daten zu verschiedenen Kombinationen).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Monotherapie und Add-on-Kombinationstherapie

Die empfohlene Dosis ist 10 mg Dapagliflozin einmal täglich als Monotherapie und als Add-on-Kombinationstherapie mit anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin. 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).

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

Die 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. Die Anwendung von Forxiga bei Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung wird nicht empfohlen (Patienten mit einer Kreatinin-Clearance [CrCl] < 60 ml/min oder einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate [estimated glomerular filtration rate, eGFR] < 60 ml/min/1,73 m², siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2).

Bei Patienten mit leichter Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung angezeigt.

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 auf 10 mg erhöht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Im Allgemeinen wird keine Dosisanpassung aufgrund des Alters empfohlen. Die Nierenfunktion und das Risiko für das Auftreten eines Volumenmangels sollten berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Aufgrund der begrenzten Therapieerfahrung wird der Beginn einer Therapie mit Dapagliflozin bei Patienten im Alter von 75 Jahren und älter nicht 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.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

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

Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Die 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 Abschnitt 4.2). Bei Personen mit moderater Niereninsuffizienz (Patienten mit CrCl < 60 ml/min oder einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) 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. Die Anwendung von Forxiga bei Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung wird nicht empfohlen (Patienten mit CrCl < 60 ml/min oder einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m²). Die Anwendung von Forxiga wurde bei schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (CrCl < 30 ml/min oder eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) 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
- wenn sich die Nierenfunktion einer moderaten Nierenfunktionsstörung nähert, mindestens 2- bis 4-mal pro Jahr. Wenn die Nierenfunktion bis unterhalb von CrCl < 60 ml/min oder eGFR < 60 ml/min/1,73 m² abfällt, sollte die Behandlung mit Dapagliflozin abgebrochen werden.

Anwendung bei Patienten mit 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, Hypotonie und/oder Störungen des Elektrolythaushalts

Aufgrund des Wirkmechanismus steigert Dapagliflozin die Diurese, verbunden mit einer mäßigen Abnahme des Blutdrucks (siehe Abschnitt 5.1), die bei Patienten mit sehr hohem Blutzuckerspiegel ausgeprägter sein kann.

Dapagliflozin wird nicht zur Anwendung bei Patienten empfohlen, die Schleifendiuretika erhalten (siehe Abschnitt 4.5) oder einen Volumenmangel haben, z.B. aufgrund einer akuten Erkrankung (wie einer Erkrankung des Magen-Darm-Trakts).

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

Bei Patienten, die Dapagliflozin erhalten, wird im Falle interkurrenter Erkrankungen, die zu einem Volumenmangel führen können, eine sorgfältige Überwachung des Volumenstatus (z.B. körperliche Untersuchung, Messungen des Blutdrucks, Labortests einschließlich Hämatokrit) und der 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

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

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

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

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

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

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

einer akuten Krankheit, einer Operation oder Alkoholmissbrauchs. Bei diesen Patienten sind SGLT-2-Inhibitoren mit Vorsicht anzuwenden.

Die Wiederaufnahme der Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor wird bei Patienten nicht empfohlen, die unter der Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor zuvor eine DKA entwickelt hatten, es sei denn, es wurde ein anderer eindeutiger auslösender Faktor ermittelt und beseitigt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dapagliflozin bei Patienten mit Typ-1-Diabetes ist bisher nicht belegt und Dapagliflozin sollte nicht für die Behandlung von Patienten mit Typ-1-Diabetes eingesetzt werden. Auf der Grundlage begrenzter Daten aus klinischen Studien scheint eine DKA häufig aufzutreten, wenn Patienten mit Typ-1-Diabetes mit SGLT-2-Inhibitoren behandelt werden.

Harnwegsinfektionen

In einer gepoolten Analyse bis zu 24 Wochen wurde unter Dapagliflozin 10 mg im Vergleich zu Placebo häufiger über Harnwegsinfektionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Pyelonephritis wurde gelegentlich beobachtet und trat ähnlich häufig auf wie bei der Kontrollgruppe. 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

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), wahrscheinlich. 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).

Bei den ≥ 65 -jährigen Personen war der Anteil an mit Dapagliflozin behandelten Personen, bei denen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Nierenfunktionsstörung oder einem Nierenversagen auftraten, höher verglichen mit Placebo. Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung in Bezug auf die Nierenfunktion waren Anstiege des Serum-Kreatinins, von denen die meisten vorübergehend und reversibel waren (siehe Abschnitt 4.8).

Bei älteren Patienten kann das Risiko für einen Volumenmangel erhöht und eine Behandlung mit Diuretika wahrscheinlicher sein. Bei Personen im Alter von ≥ 65 Jahren hatte ein größerer Anteil an mit Dapagliflozin behandelten Personen Nebenwirkungen in Zusammenhang mit einem Volumenmangel (siehe Abschnitt 4.8).

Therapeutische Erfahrungen mit Patienten im Alter von 75 Jahren und älter sind begrenzt. Es wird bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen, eine Therapie mit Dapagliflozin zu beginnen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Herzinsuffizienz

Erfahrungen bei Patienten mit NYHA-Klasse I-II sind begrenzt, und es liegen keine Erfahrungen aus klinischen Studien mit Dapagliflozin bei Patienten mit NYHA-Klasse III-IV vor.

Anwendung bei Patienten, die mit Pioglitazon behandelt werden

Obwohl ein kausaler Zusammenhang zwischen Dapagliflozin und Blasenkrebs unwahrscheinlich ist (siehe Abschnitte 4.8 und 5.3), wird die Anwendung von Dapagliflozin bei Patienten, die gleichzeitig mit Pioglitazon behandelt werden, vorsichtshalber nicht empfohlen. Vorhandene epidemiologische Daten für Pioglitazon deuten auf ein geringfügig erhöhtes Risiko für Blasenkrebs bei mit Pioglitazon behandelten Diabetes-Patienten hin.

Erhöhter Hämatokrit

Bei der Behandlung mit Dapagliflozin wurde ein Anstieg des Hämokrits beobachtet (siehe Abschnitt 4.8); daher ist bei Patienten mit bereits erhöhtem Hämatokrit Vorsicht geboten.

Nicht untersuchte Kombinationen

Dapagliflozin ist nicht in Kombination mit *Glucagon-like-Peptide-1*-(GLP-1)-Analoga untersucht worden.

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, 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 zu senken (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

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.

Andere Wechselwirkungen

Die Auswirkungen von Rauchen, Ernährungsweise, pflanzlichen Mitteln und Alkoholkonsum auf die Pharmakokinetik von Dapagliflozin wurden nicht untersucht.

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

In einer vorab spezifizierten, gepoolten Analyse von 13 Placebo-kontrollierten Studien wurden 2.360 Personen mit Dapagliflozin 10 mg und 2.295 mit Placebo behandelt.

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung war Hypoglykämie, die von der Art der in der jeweiligen Studie angewendeten Hintergrundtherapie abhängig war. Die Häufigkeit der leichten Hypoglykämie-Episoden war in den Behandlungsgruppen einschließlich Placebo ähnlich, mit Ausnahme der Studien zu den *Add-on*-Sulfonylharnstoff-(SU)- und *Add-on*-Insulintherapien. Die Kombinations-therapien mit Sulfonylharnstoff und Insulin als *Add-on* wiesen höhere Hypoglykämieraten auf (siehe unten, *Hypoglykämie*).

Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in den Placebo-kontrollierten klinischen Studien 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 ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$).

nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1 auf Seite 4

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypoglykämie

Die Häufigkeit von Hypoglykämien hing von der Art der in der jeweiligen Studie angewendeten Hintergrund-Therapie 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 Glimepirid wurde in Woche 24 und 48 über leichte Hypoglykämie-Ereignisse häufiger in der mit Dapagliflozin 10 mg plus Glimepirid behandelten Gruppe berichtet (6,0% bzw. 7,9%) als in der mit Placebo plus Glimepirid 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.

Volumenmangel

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Volumenmangel (einschließlich Berichten von Dehydratisierung, Hypovolämie oder Hypotonie) wurden 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).

Vulvovaginitis, Balanitis und verwandte Infektionen des Genitalbereichs

Vulvovaginitis, Balanitis und verwandte Infektionen des Genitalbereichs wurden bei 5,5% bzw. 0,6% der Personen berichtet, die Dapagliflozin 10 mg bzw. Placebo erhielten.

Tabelle 1. Nebenwirkungen aus Placebo-kontrollierten Studien^a

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig*	Gelegentlich**	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Vulvovaginitis, Balanitis und verwandte Infektionen des Genitalbe- reichs ^{*.b,c} Harnwegs- infektionen ^{*.b,d}	Pilzinfektionen ^{**}	
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	Hypoglykämie (bei Anwendung mit SU oder Insulin) ^b		Volumen- mangel ^{b,e} Durst ^{**}	Diabetische Ketoazidose
Erkrankungen des Nerven- systems		Schwindel		
Erkrankungen des Gastroin- testinaltrakts			Verstopfung ^{**} Mundtrocken- heit ^{**}	
Skelettmusku- latur-, Binde- gewebs- und Knochen- erkrankungen		Rücken- schmerzen [*]		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dysurie Polyurie ^{*,f}	Nykturie ^{**} Nierenfunktions- störung ^{**,b}	
Erkrankungen der Geschlechtsor- gane und der Brust- drüse			Vulvovaginaler Pruritus ^{**} Pruritus genita- lis ^{**}	
Untersuchun- gen		Erhöhter Hämatokrit ^g Verminderte re- nale Kreatinin- Clearance ^b Dyslipidämie ^h	Erhöhtes Kreati- nin im Blut ^{**,b} Erhöhter Harn- stoff im Blut ^{**} Gewichts- reduktion ^{**}	

^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 Hämatokrits gegenüber dem Ausgangswert betrugen 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

^{*} 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.

ten. 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.

Harnwegsinfektionen

Harnwegsinfektionen wurden 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.

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). Diese zusammengefassten Nebenwirkungen wurden 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 ≤ 0,5 mg/dl gegenüber dem Ausgangswert hatten. Die Kreatininserhöhungen waren während der laufenden Behandlung in der Regel vorübergehend oder reversibel nach Behandlungsabbruch.

Parathormon (PTH)

Geringe Anstiege des PTH-Serumspiegels wurden beobachtet. Dabei waren die Anstiege bei Personen mit höherer PTH-Basalkonzentration größer. Knochenmineraldichte-Messungen haben bei Patienten mit normaler oder leicht beeinträchtigter Nierenfunktion keinen Hinweis auf einen Knochenverlust über einen Behandlungszeitraum von zwei Jahren ergeben.

Malignitäten

In klinischen Studien war der Gesamtanteil an Personen mit malignen oder unklassifizierten Tumoren bei jenen, die mit Dapagliflozin (1,50 %) behandelt wurden, und jenen, die mit Placebo/Komparator (1,50 %) behandelt wurden, vergleichbar. Aus den tierexperimentellen Daten ergab sich kein Hinweis auf Karzinogenität oder Mutagenität (siehe Abschnitt 5.3). Bei Betrachtung der

Tumorfälle in den verschiedenen Organsystemen, war das bei Dapagliflozin beobachtete relative Risiko für einige Tumore größer als 1 (Blase, Prostata, Brust) und für andere kleiner als 1 (z. B. Blut- und Lymphsystem, Eierstock, obere Harnwege). Insgesamt ergab sich kein erhöhtes Tumorrisiko in Zusammenhang mit Dapagliflozin. Die Erhöhung/Verminderung des Risikos war für keines der Organsysteme statistisch signifikant. Unter Berücksichtigung der fehlenden Tumorbefunde in den nicht-klinischen Studien und der kurzen Latenzzeit zwischen Wirkstoffexposition und Tumordiagnose wird ein kausaler Zusammenhang als unwahrscheinlich erachtet. Da das numerische Ungleichgewicht bei Brust-, Blasen- und Prostata Tumoren mit Vorsicht bedacht werden muss, wird es in Studien nach Markteinführung weiter untersucht werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei Personen im Alter von ≥ 65 Jahren wurde über Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer eingeschränkten Nierenfunktion oder Nierenversagen bei 7,7 % der mit Dapagliflozin behandelten Personen und bei 3,8 % der mit Placebo behandelten Personen berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung im Zusammenhang mit der Nierenfunktion waren Anstiege des Serum-Kreatinins. Die Mehrzahl dieser Nebenwirkungen war vorübergehend und reversibel. Bei Personen im Alter von ≥ 65 Jahren wurde über Nebenwirkungen bezüglich Volumenmangels, meistens als Hypotonie berichtet, bei 1,7 % und 0,8 % der mit Dapagliflozin bzw. der mit Placebo behandelten Personen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung 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 unausgeglichene 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, andere Antidiabetika, exkl. Insuline, ATC-Code: A10BX09

Wirkmechanismus

Dapagliflozin ist ein hoch potenter (K_i : 0,55 nM), selektiver und reversibler Inhibitor des Natrium-Glucose-Cotransporters 2 (SGLT-2).

SGLT-2 wird selektiv in der Niere exprimiert. In über 70 weiteren Geweben einschließlich Leber, Skelettmuskulatur, Fettgewebe, Brust, Blase und Gehirn ist eine Expression nicht festgestellt worden. SGLT-2 ist der Haupttransporter, der für die Reabsorption von Glucose aus dem glomerulären Filtrat zurück in den Kreislauf verantwortlich ist. Trotz vorhandener Hyperglykämie bei Typ-2-Diabetes wird die filtrierte Glucose weiterhin reabsorbiert. 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. Dapagliflozin behindert nicht die normale endogene Glucoseproduktion als Reaktion auf eine Hypoglykämie. Dapagliflozin wirkt unabhängig von der Insulinsekretion und Insulinwirkung. In klinischen Studien mit Forxiga wurde eine Verbesserung in Bezug auf das *homeostasis model assessment* für die Betazell-Funktion (HOMA *beta-cell*) beobachtet.

Die Glucose-Ausscheidung mit dem Harn (Glucosurie), die durch Dapagliflozin induziert wird, ist mit Kalorienverlust und Gewichtsabnahme verbunden. Die Inhibition des Glucose- und Natrium-Cotransports durch Dapagliflozin ist auch mit einer leichten Diurese und einer vorübergehenden Natriurese verbunden.

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Forxiga wurden dreizehn doppelblinde, randomisierte, kontrollierte klinische Studien mit 6.362 Personen mit Typ-2-Diabetes durchgeführt; 4.273 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 Gesamtstudiendauer von 104 Wochen), und eine Studie hatte eine Dauer von 52 Wochen mit Langzeit-Verlängerungen von 52 und 104 Wochen (Gesamtstudiendauer von 208 Wochen). Die mittlere Dauer der Diabetes-Erkrankung reichte von 1,4 bis 16,9 Jahren. Zweifundfünfzig Prozent (52 %) hatten eine leichte Nierenfunktionsstörung und 11 % hatten eine moderate Nierenfunktionsstörung. Einundfünfzig Prozent (51 %) der Personen waren männlich, 84 % waren Weiße, 9 % waren asiatischer Herkunft, 3 % waren Schwarze und 4 % waren anderer ethnischer Zugehörigkeit. Achtzig Prozent (80 %) 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.

Glykämische Kontrolle

Monotherapie

Um die Sicherheit und Wirksamkeit einer Monotherapie mit Forxiga bei Personen mit

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

- ^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

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

- ^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

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 2).

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).

Siehe Tabelle 2

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 3). 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 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 %.

Siehe Tabelle 3

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 4, 5 und 6) 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 4 und 5 auf Seite 7 sowie Tabelle 6 auf Seite 8.

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 Nüchtern-Plasma-Glucose (-1,90 bis

Tabelle 4. 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			
	Metformin ¹		DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin ²) ± Metformin ¹	
	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

Tabelle 5. 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 schnellfreisetzenden oder retardierten Darreichungsformen) ≥ 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

-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.

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.

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 4 und 5). 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 3), was über den Zeitraum von 104 und 208 Wochen (-5,06 kg bzw. - 4,38 kg) aufrechterhalten wurde.

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 Magnetresonanz-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.

Tabelle 6. 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 Veränderung zum Ausgangswert ^c Differenz zu Placebo ^c (95 % KI)	8,58 -0,90 -0,60* (-0,74; -0,45)	8,46 -0,30
Körpergewicht (kg) Mittlerer Ausgangswert Veränderung zum Ausgangswert ^c Differenz zu Placebo ^c (95 % KI)	94,63 -1,67 -1,68* (-2,19; -1,18)	94,21 0,02
Mittlere tägliche Insulin-Dosis (IU)¹ Mittlerer Ausgangswert Veränderung zum Ausgangswert ^c Differenz zu Placebo ^c (95 % KI) Personen mit einer mittleren täglichen Insulin-Dosisreduktion von mind. 10 % (%)	77,96 -1,16 -6,23* (-8,84; -3,63) 19,7**	73,96 5,08 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 Fünfzig 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.

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.

Kardiovaskuläre Sicherheit

Es wurde eine Metaanalyse bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse im Rahmen des klinischen Studienprogramms durchgeführt. Im klinischen Studienprogramm hatten 34,4 % der Personen zum Ausgangszeitpunkt eine kardiovaskuläre Erkrankung in der Vorgeschichte (ausgenommen Hyper-

tonie) und 67,9 % hatten eine Hypertonie. Kardiovaskuläre Episoden wurden von einem unabhängigen Bewertungsausschuss beurteilt. Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: kardiovaskulärer Tod, Schlaganfall, Myokardinfarkt (MI) oder Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris. Primärerereignisse traten mit einer Rate von 1,62 % pro Patientenjahr bei den mit Dapagliflozin behandelten Personen und von 2,06 % pro Patientenjahr bei den mit Komparator behandelten Personen auf. Der Risikoquotient beim Vergleich von Dapagliflozin mit dem Komparator betrug 0,79 (95 % Konfidenzintervall [KI]: 0,58; 1,07), was darauf hinweist, dass die Behandlung mit Forxiga in dieser Analyse nicht mit einem Anstieg des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus verbunden ist. Kardiovaskulärer Tod, MI und Schlaganfall wurden mit einem Risikoquotienten von 0,77 (95 % KI: 0,54; 1,10) beobachtet.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Moderate Nierenfunktionsstörung (eGFR ≥ 30 bis < 60 ml/min/1,73 m²)

Die Wirksamkeit von Dapagliflozin wurde auch separat in einer Studie mit Diabetes-Patienten mit moderater Niereninsuffizienz (252 Personen mit einer mittleren eGFR von 45 ml/min/1,73 m²) bewertet. Die mittlere Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert betrug -0,44 % und -0,33 % für Dapagliflozin 10 mg bzw. Placebo nach 24 Wochen.

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).

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 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 betrugen die geometrischen Mittel der C_{max}- und AUC_{0-∞}-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 l.

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 Gesamtclearance 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 [14 C]-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 klinisch 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 betrugen 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 (E1201)
Siliciumdioxid (E551)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmüberzug
Poly(vinylalkohol) (E1203)
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350
Talkum (E553b)
Eisen(III)-hydroxid-oxid \times 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 x 1 und 90 x 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

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Forxiga 5 mg Filmtabletten
EU/1/12/795/001-005

Forxiga 10 mg Filmtabletten
EU/1/12/795/006-010

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

12. November 2012

10. STAND DER INFORMATION


April 2016



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  Filmtabletten. Klinikpackungen mit 28 Filmtabletten.

Forxiga® 10 mg Filmtabletten: Packungen zu 28  und 98  Filmtabletten. Klinikpackungen mit 28 Filmtabletten.

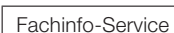
13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

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
Telefax: 0 41 03 / 708 32 93
E-Mail: azinfo@astrazeneca.com
www.astrazeneca.de

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

 Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt