ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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 H_2O, entsprechend 5 mg Dapagliflozin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede 5 mg Tablette enthält 25 mg Lactose.

Forxiga 10 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) 1 H_2O, entsprechend 10 mg Dapagliflozin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede 10 mg 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, mit 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

Typ-2-Diabetes mellitus

Forxiga ist bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 10 Jahren und älter 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, kardiovaskuläre und renale Ereignisse sowie die untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.

Herzinsuffizienz

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

Chronische Niereninsuffizienz

Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz.

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).

Herzinsuffizienz
Die empfohlene Dosis ist 10 mg Dapagliflozin einmal täglich.

Chronische Niereninsuffizienz
Die empfohlene Dosis ist 10 mg Dapagliflozin einmal täglich.

Besondere Patientengruppen
Nierenfunktionsstörungen
Basierend auf der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Aufgrund begrenzter Erfahrung wird der Beginn einer Behandlung mit Dapagliflozin bei Patienten mit einer GFR < 25 ml/min nicht empfohlen.

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist die glucosesenkende Wirksamkeit von Dapagliflozin reduziert, wenn die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) < 45 ml/min beträgt. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung bleibt sie wahrscheinlich aus. Wenn die GFR unter 45 ml/min fällt, sollte daher bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus eine zusätzliche glucosesenkende Behandlung in Betracht gezogen werden, falls eine weitere glykämische Kontrolle erforderlich ist (siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2).

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)
Es wird keine Dosisanpassung aufgrund des Alters empfohlen.

Kinder und Jugendliche
Zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus bei Kindern im Alter von 10 Jahren und älter ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Für Kinder unter 10 Jahren liegen keine Daten vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dapagliflozin zur Behandlung der Herzinsuffizienz oder zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz bei Kindern unter 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 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Dapagliflozin sollte nicht bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus angewendet werden (siehe „Diabetische Ketoazidose“ in Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung

Aufgrund begrenzter Erfahrung wird der Beginn einer Behandlung mit Dapagliflozin bei Patienten mit einer GFR < 25 ml/min nicht empfohlen.

Die glucosesenkende Wirksamkeit von Dapagliflozin ist von der Nierenfunktion abhängig und bei Patienten mit einer GFR < 45ml/min reduziert und sie bleibt wahrscheinlich bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung aus (siehe Abschnitte 4.2, 5.1 und 5.2).

In einer Studie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus mit moderater Niereninsuffizienz (GFR < 60 ml/min) hatte ein höherer Anteil an mit Dapagliflozin behandelten Patienten Nebenwirkungen im Sinne eines Anstiegs von Kreatinin, Phosphor, Parathormon (PTH) und Hypotonie im Vergleich zu Placebo.

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

Seltene Fälle von diabetischer Ketoazidose (DKA), einschließlich lebensbedrohlicher und tödlicher Fälle, wurden bei Patienten berichtet, die eine Behandlung mit Natrium-Glucose-Cotransporter-2-(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).

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. 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.

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. SGLT-2-Inhibitoren sollten bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet 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.

In Studien zu Typ-1-Diabetes mellitus mit Dapagliflozin wurde eine DKA häufig berichtet. Dapagliflozin sollte nicht zur Behandlung von Patienten mit Typ-1-Diabetes eingesetzt werden.

Nekrotisierende Fasziitis des Perineums (Fournier-Gangrän)

Nach dem Inverkehrbringen wurden Fälle von nekrotisierender Fasziitis 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 Fasziitis 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.

Infiltrative Kardiomyopathie

Patienten mit infiltrativer Kardiomyopathie wurden nicht untersucht.

Chronische Niereninsuffizienz

Es gibt keine Erfahrungen mit Dapagliflozin zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz bei Patienten ohne Diabetes, die keine Albuminurie haben. Patienten mit Albuminurie profitieren möglicherweise mehr von einer Behandlung mit Dapagliflozin.

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).

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

Dapagliflozin kann die renale Lithiumausscheidung erhöhen und den Lithiumspiegel im Blut senken. Die Serumkonzentration von Lithium sollte nach Beginn der Behandlung mit Dapagliflozin und nach Dosisänderungen häufiger überwacht werden. Bitte überweisen Sie den Patienten an den Arzt, der Lithium verschrieben hat, um die Serumkonzentration von Lithium zu überwachen.

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-Inhibtoren 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 2360 Personen mit Dapagliflozin 10 mg und 2295 mit Placebo behandelt wurden.

In der kardiovaskulären *Outcome*-Studie mit Dapagliflozin bei Typ-2-Diabetes mellitus (DECLARE-Studie, siehe Abschnitt 5.1) erhielten 8574 Patienten Dapagliflozin 10 mg und 8569 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.

Herzinsuffizienz
In der kardiovaskulären Dapagliflozin *Outcome*-Studie bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (DAPA-HF-Studie) wurden 2368 Patienten mit Dapagliflozin 10 mg und 2368 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 m^2. In der kardiovaskulären Dapagliflozin *Outcome*-Studie bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion > 40 % (DELIVER) wurden 3126 Patienten mit Dapagliflozin 10 mg und 3127 Patienten mit Placebo über eine mediane Expositionszeit von 27 Monaten behandelt. Die Patientenpopulation schloss Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und ohne Diabetes ein sowie Patienten mit einer eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m^2.

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

Chronische Niereninsuffizienz
In der renalen Dapagliflozin *Outcome*-Studie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (DAPA-CKD) wurden 2149 Patienten mit Dapagliflozin 10 mg und 2149 Patienten mit Placebo über eine mediane Expositionszeit von 27 Monaten behandelt. Die Patientenpopulation schloss Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und ohne Diabetes, mit einer eGFR ≥ 25 bis ≤ 75 ml/min/1,73 m^2 und Albuminurie (Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis [UACR] ≥ 200 und ≤ 5000 mg/g) ein. Die Behandlung wurde fortgesetzt, wenn die eGFR auf Werte unter 25 ml/min/1,73 m^2 fiel.

Insgesamt stimmte das Sicherheitsprofil von Dapagliflozin bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz 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 (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1. Nebenwirkungen aus Placebo-kontrollierten klinischen Studien[a] und nach Markteinführung

Systemorgan-klasse	Sehr häufig	Häufig[*]	Gelegent-lich[**]	Selten	Sehr selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Vulvovagi-nitis, Balanitis und verwandte Infektionen des Genital-bereichs[*,b,c] Harnwegs-infektio-nen[*,b,d]	Pilzinfektio-nen[**]		Nekroti-sierende Fasziitis des Perineums (Fournier-Gangrän)[b,i]
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen	Hypo-glykämie (bei An-wendung mit SU oder Insulin)[b]		Volumen-mangel[b,e] Durst[**]	Diabetische Ketoazido-se (bei Typ-2-Diabetes mellitus)[b,i,k]	
Erkrankungen des Nerven-systems		Schwindel			
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts			Ver-stopfung[**] Mund-trockenheit[**]		
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebes		Hautaus-schlag[j]			Angioödem
Skelettmusku-latur-, Binde-gewebs- und Knochener-krankungen		Rücken-schmerzen[*]			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dysurie Polyurie[*,f]	Nykturie[**]		Tubulo-interstitielle Nephritis
Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse			Vulvovagi-naler Pruritus[**] Pruritus genitalis[**]		

Untersuchungen		Erhöhter Hämatokrit[g] Verminderte renale Kreatinin-Clearance zu Behandlungsbeginn[b] Dyslipidämie[h]	Erhöhtes Kreatinin im Blut zu Behandlungsbeginn[**,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 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.
[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 = 5936, alle Kontrollen, N = 3403) war die Häufigkeit von Hautausschlag bei Dapagliflozin (1,4 %) und allen Kontrollen (1,4 %) ähnlich.
[k]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.

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: 2 Patienten in je 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 (0,3 %) Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die aufgrund von Genitalinfektionen zu Abbrüchen führten, und keinen Patienten in der Placebo-Gruppe. In der DELIVER-Studie berichtete ein (< 0,1 %) Patient in jeder Behandlungsgruppe über ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von Genitalinfektionen. In der Dapagliflozin-Gruppe gab es 3 (0,1 %) Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die aufgrund von Genitalinfektionen zu Abbrüchen führten, und keinen Patienten in der Placebo-Gruppe.

In der DAPA-CKD-Studie traten bei 3 (0,1 %) Patienten in der Dapagliflozin-Gruppe schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Genitalinfektionen auf und bei keinem in der Placebo-Gruppe.
In der Dapagliflozin-Gruppe traten bei 3 (0,1 %) Patienten unerwünschte Ereignisse auf, die zum Abbruch aufgrund von Genitalinfektionen führten, und bei keinem in der Placebo-Gruppe.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Genitalinfektionen oder unerwünschte Ereignisse, die aufgrund von Genitalinfektionen zum Abbruch führten, wurden bei keinem Patienten ohne Diabetes berichtet.

Es wurden Fälle von Phimose/erworbener Phimose berichtet, die gleichzeitig mit Genitalinfektionen auftraten, und in einigen Fällen war eine Beschneidung erforderlich.

Nekrotisierende Fasziitis 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 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.

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. In der DELIVER-Studie wurden schwere Hypoglykämie-Ereignisse bei 6 (0,2 %) Patienten in der Dapagliflozin-Gruppe und 7 (0,2 %) in der Placebo-Gruppe berichtet. Schwere Hypoglykämie-Ereignisse wurden nur bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus beobachtet.

In der DAPA-CKD-Studie wurden schwere Hypoglykämie-Ereignisse bei 14 (0,7 %) Patienten in der Dapagliflozin-Gruppe und 28 (1,3 %) Patienten in der Placebo-Gruppe berichtet und wurden 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 m^2 beim Ausgangswert traten in der Dapagliflozin-Gruppe 19 schwere unerwünschte Ereignisse auf, die auf einen Volumenmangel hinwiesen, und in der Placebogruppe 13 Ereignisse.

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. In der DELIVER-Studie betrug die Anzahl an Patienten mit schwerwiegenden Ereignissen mit Symptomen, die auf einen Volumenmangel hinweisen, 35 (1,1 %) in der Dapagliflozin-Gruppe und 31 (1,0 %) in der Placebo-Gruppe.

In der DAPA-CKD-Studie betrug die Anzahl an Patienten mit Ereignissen, die auf einen Volumenmangel hinweisen, 120 (5,6 %) in der Dapagliflozin-Gruppe und 84 (3,9 %) in der Placebo-Gruppe. Es gab bei 16 (0,7 %) Patienten in der Dapagliflozin-Gruppe und bei 15 (0,7 %) Patienten in der Placebo-Gruppe schwere Ereignisse mit Symptomen, die auf einen Volumenmangel hinweisen.

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

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

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. In der DELIVER-Studie betrug die Anzahl an Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen von Harnwegsinfektionen 41 (1,3 %) in der Dapagliflozin-Gruppe und 37 (1,2 %) in der Placebo-Gruppe. In der Dapagliflozin-Gruppe traten bei 13 (0,4 %) Patienten unerwünschte Ereignisse von Harnwegsinfektionen auf, die zu Abbrüchen führten, und bei 9 (0,3 %) in der Placebo-Gruppe.

In der DAPA-CKD-Studie betrug die Anzahl an Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen von Harnwegsinfektionen 29 (1,3 %) in der Dapagliflozin-Gruppe und 18 (0,8 %) in der Placebo-Gruppe. In der Dapagliflozin-Gruppe traten bei 8 (0,4 %) Patienten unerwünschte Ereignisse von Harnwegsinfektionen auf, die zu Abbrüchen führten, und bei 3 (0,1 %) in der Placebo-Gruppe. Die Anzahl der Patienten ohne Diabetes, die über schwere unerwünschte Ereignisse von Harnwegsinfektionen oder unerwünschte Ereignisse, die aufgrund von Harnwegsinfektionen zum Abbruch führten, berichtete, war zwischen den Behandlungsgruppen ähnlich (6 [0,9 %] versus 4 [0,6 %] für schwere unerwünschte Ereignisse und 1 [0,1 %] versus 0 für unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch führten, in der Dapagliflozin- bzw. Placebo-Gruppe).

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/1,73m^2) 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/1,73m^2 (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 Serumkreatinin-Änderungen von ≤ 44 Mikromol/l (≤ 0,5 mg/dl) gegenüber dem Ausgangswert hatten. Die Kreatininerhöhungen 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 m^2), 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 Dapagliflozin-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe etwas höher.

In den Studien DAPA-HF und DELIVER nahm die eGFR sowohl in der Dapagliflozin- als auch in der Placebo-Gruppe mit der Zeit ab. In DAPA-HF betrug die initiale Abnahme der mittleren eGFR -4,3 ml/min/1,73 m^2 in der Dapagliflozin-Gruppe und -1,1 ml/min/1,73 m^2 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 m^2 bei Dapagliflozin und -4,5 ml/min/1,73 m^2 bei Placebo. In DELIVER betrug die Abnahme der mittleren eGFR nach einem Monat -3,7 ml/min/1,73 m^2 in der Dapagliflozin-Gruppe und -0,4 ml/min/1,73 m^2 in der Placebo-Gruppe. Zum Zeitpunkt 24 Monate war die Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert in beiden Behandlungsgruppen ähnlich: -4,2 ml/min/1,73 m^2 in der Dapagliflozin-Gruppe und -3,2 ml/min/1,73 m^2 in der Placebo-Gruppe.

In der DAPA-CKD-Studie nahm die eGFR sowohl in der Dapagliflozin- als auch in der Placebo-Gruppe mit der Zeit ab. Die initiale (Tag 14) Abnahme der mittleren eGFR betrug -4,0 ml/min/1,73 m^2 in der Dapagliflozin-Gruppe und -0,8 ml/min/1,73 m^2 in der Placebo-Gruppe. Zum Zeitpunkt 28 Monate war die Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert -7,4 ml/min/1,73 m^2 in der Dapagliflozin-Gruppe und -8,6 ml/min/1,73 m^2 in der Placebo-Gruppe.

Kinder und Jugendliche

Das Sicherheitsprofil von Dapagliflozin, das in einer klinischen Studie bei Kindern im Alter von 10 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus beobachtet wurde (siehe Abschnitt 5.1), war ähnlich wie das in den Studien mit Erwachsenen beobachtete.

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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

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 unausgeglichenen 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, was die tubuloglomeruläre Rückkopplung erhöht und den intraglomerulären Druck senkt. 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, die diastolische Funktion und den Erhalt der Nierenfunktion haben kann. Die kardialen und renalen Vorteile von Dapagliflozin hängen nicht allein vom Blutglucose-senkenden Effekt ab und sind nicht auf Patienten mit Diabetes beschränkt, wie in den Studien DAPA-HF, DELIVER und DAPA-CKD gezeigt wurde. Andere Effekte schließen eine Erhöhung des Hämatokriten und eine Abnahme des Körpergewichts ein.

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Typ-2-Diabetes mellitus

Die Verbesserung der glykämischen Kontrolle sowie die Senkung der kardiovaskulären und renalen Morbidität und Mortalität stellen integrale Bestandteile der Behandlung des Typ-2-Diabetes dar.

Zur Bewertung der glykämischen Wirksamkeit und Sicherheit von Forxiga wurden vierzehn doppelblinde, randomisierte, kontrollierte klinische Studien mit 7056 erwachsenen Personen mit Typ-2-Diabetes durchgeführt; 4737 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), eine Studie hatte einen 28-wöchigen Behandlungszeitraum, 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. 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 kardiovaskuläre *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 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).

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	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

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 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 %.

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	7,69	7,74
Veränderung zum Ausgangswert[c]	-0,52	-0,52
Differenz zu Glipizid + Metformin[c]	0,00[d]	
(95 % KI)	(-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]	-4,65[*]	
(95 % KI)	(-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

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 %.

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]	-0,54*		-0,48*	
(95 % KI)	(-0,74; -0,34)		(-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]	-1,97*		-1,89*	
(95 % KI)	(-2,63; -1,31)		(-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

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	8,58	8,46
Veränderung zum Ausgangswert[c]	-0,90	-0,30
Differenz zu Placebo[c]	-0,60*	
(95 % KI)	(-0,74; -0,45)	
Körpergewicht (kg)		
Mittlerer Ausgangswert	94,63	94,21
Veränderung zum Ausgangswert[c]	-1,67	0,02
Differenz zu Placebo[c]	-1,68*	
(95 % KI)	(-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]	-6,23*	
(95 % KI)	(-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]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 Kombination mit Metformin bei nicht vorbehandelten Patienten
Insgesamt nahmen 1236 nicht vorbehandelte Patienten mit unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes (HbA1c ≥ 7.5 % und ≤ 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 Behandlung 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 7) 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).

Tabelle 7. 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]	-0,53*		
(95 % KI)	(-0,74; -0,32)		
Differenz zu Metformin[c]	-0,54*	-0,01	
(95 % KI)	(-0,75; -0,33)	(-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.

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 ≥ 8 % und ≤ 12 %). Alle Behandlungsgruppen zeigten eine Reduktion des HbA1c gegenüber dem Ausgangswert. Bezüglich der HbA1c-Senkung gegenüber dem Ausgangswert zeigte sich die Dapagliflozin-10-mg-und-Depot-Exenatid-Gruppe überlegen gegenüber Dapagliflozin allein und Depot-Exenatid allein (Tabelle 8).

Tabelle 8. 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	**228**	**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 einzelnem 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 einzelnem 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.

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 ≥ 45 bis < 60 ml/min/1,73 m^2 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.

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.

Die Kombinationsbehandlung mit Dapagliflozin 10 mg und Depot-Exenatid ergab signifikant größere Gewichtsreduktionen im Vergleich zum jeweiligen einzelnen Arzneimittel (Tabelle 8).

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.

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 1062 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 ≥ 45 bis < 60 ml/min/1,73 m^2 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 ($p < 0,05$).

Glykämische Kontrolle bei Patienten mit moderater Nierenfunktionsstörung CKD 3A (eGFR ≥ 45 bis < 60 ml/min/1,73 m^2)
Die Wirksamkeit von Dapagliflozin wurde in einer eigenen Studie mit Diabetes-Patienten mit einer eGFR ≥ 45 bis < 60 ml/min/1,73 m^2 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 Körpergewichts (Tabelle 9).

Tabelle 9. Ergebnisse einer Placebo-kontrollierten Studie mit Dapagliflozin mit Diabetes-Patienten mit einer eGFR ≥ 45 bis < 60 ml/min/1,73 m^2 in Woche 24

	Dapagliflozin[a] 10 mg	**Placebo[a]**
N[b]	**159**	**161**
HbA1c (%)		
mittlerer Ausgangswert	8,35	8,03
Veränderung zum Ausgangswert[b]	-0,37	-0,03
Differenz gegenüber Placebo[b]	-0,34*	
(95 % KI)	(-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]	-1,43*	
(95 % KI)	(-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.
* $p < 0,001$

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 6974 (40,6 %) eine bestehende kardiovaskuläre Erkrankung und 10 186 (59,4 %) hatten keine bestehende kardiovaskuläre Erkrankung. 8582 Patienten wurden auf Dapagliflozin 10 mg und 8578 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/m^2.

Zu Studienbeginn hatten 10,0 % der Patienten eine Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte. Die mittlere eGFR betrug 85,2 ml/min/1,73 m^2, 7,4 % der Patienten hatten eine eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2, und 30,3 % der Patienten hatten eine Mikro- oder Makroalbuminurie (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 %).

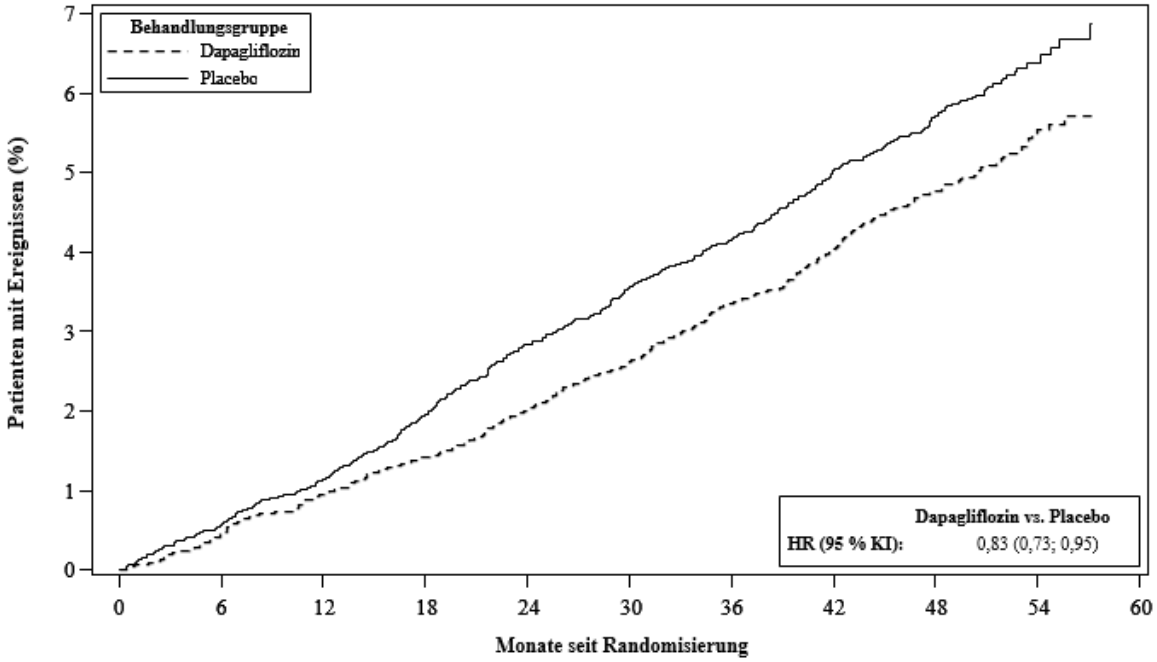
Die primären Endpunkte waren die Zeit bis zum ersten Ereignis aus dem kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt oder ischämischem Schlaganfall (MACE) und die Zeit bis zum ersten Ereignis aus der Kombination aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem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

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). 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).

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.

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



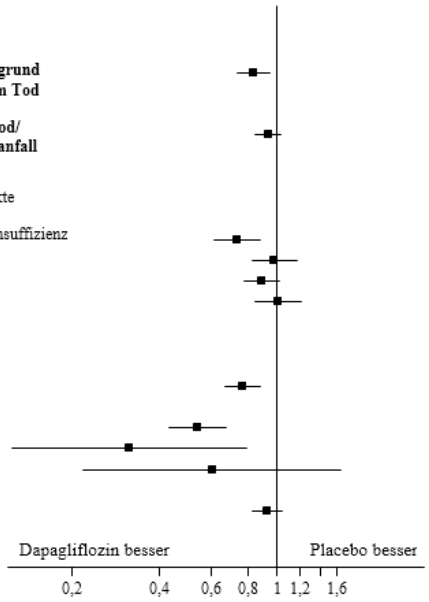
Patienten mit Risiko

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.

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

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/ischämischem 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	370 (4,3)	480 (5,6)	0,76 (0,67; 0,87)	<0,001
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 ≥ 40%ige Abnahme der eGFR zu einer

eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 und/oder terminale Niereninsuffizienz (Dialyse ≥ 90 Tage oder Nierentransplantation, anhaltende bestätigte eGFR < 15 ml/min/1,73 m^2) 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

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).

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.

Herzinsuffizienz

DAPA-HF-Studie: Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (LVEF ≤ 40 %)
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] ≤ 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.

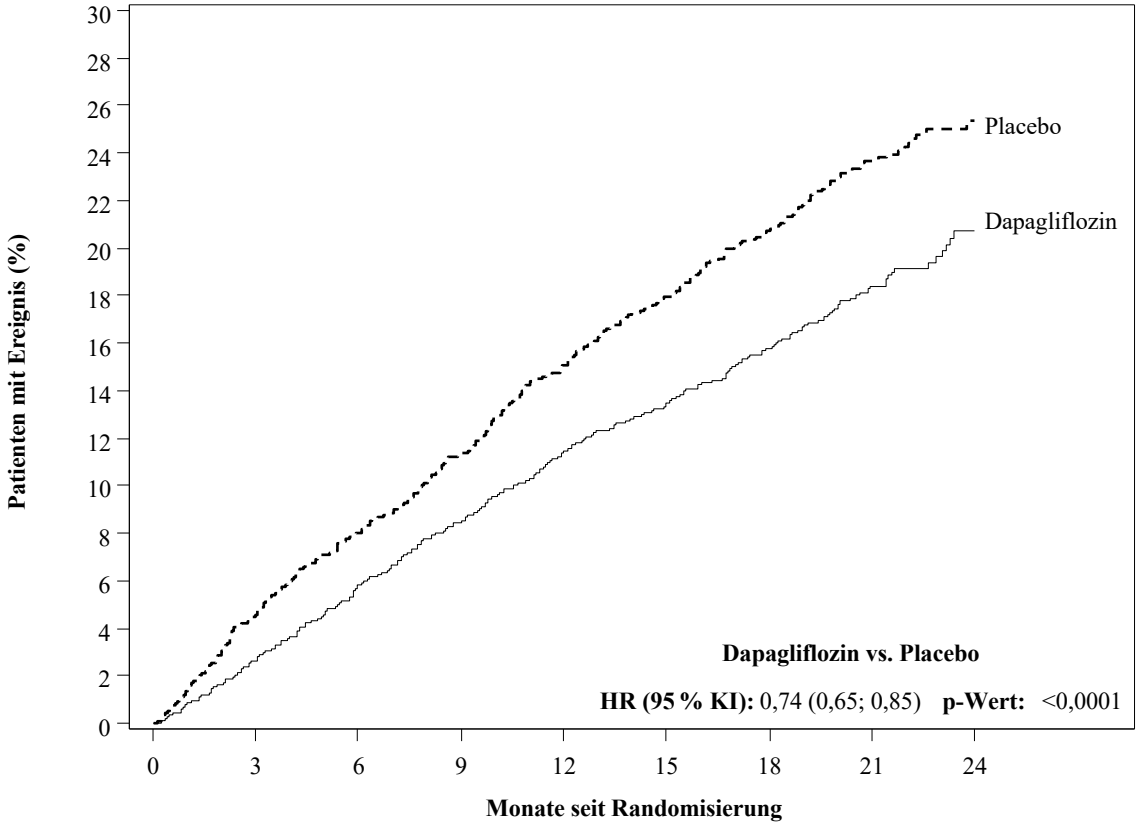
Von den 4744 Patienten wurden 2373 auf Dapagliflozin 10 mg und 2371 auf Placebo randomisiert und über einen medianen Zeitraum von 18 Monaten beobachtet. Das mittlere Alter der Studienpopulation betrug 66 Jahre, 77 % waren männlich.

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 ≥ 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-Neprilysin-Inhibitoren (ARNI, 11 %) behandelt, 96 % mit Beta-Blockern, 71 % mit Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten (MRA), 93 % mit Diuretika und 26 % hatten ein implantierbares Gerät (mit Defibrillatorfunktion).

Patienten mit einer eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m^2 zu Studienbeginn wurden in die Studie eingeschlossen. Die mittlere eGFR betrug 66 ml/min/1,73 m^2, 41 % der Patienten hatten eine eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 und 15 % hatten eine eGFR < 45 ml/min/1,73 m^2.

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).

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



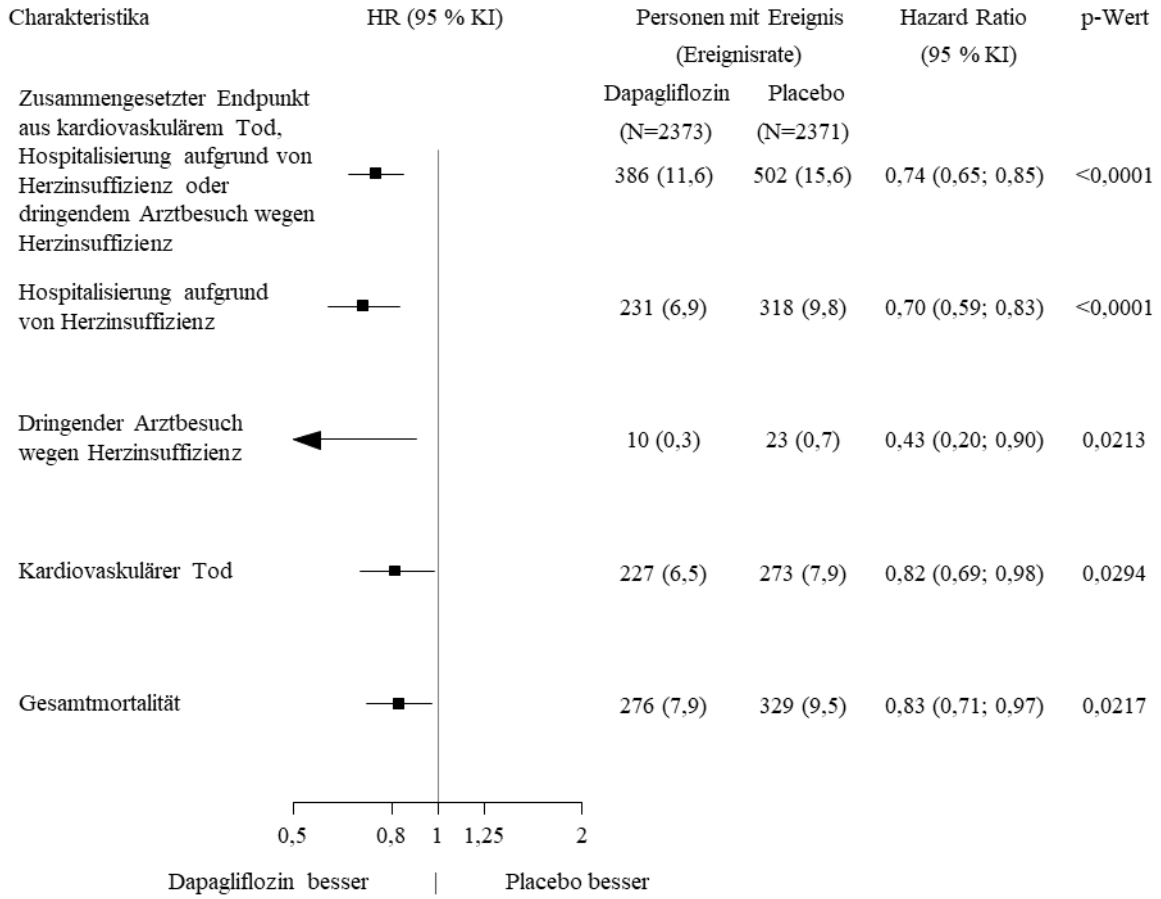
Patienten mit Risiko

Dapagliflozin:	2373	2305	2221	2147	2002	1560	1146	612	210
Placebo:	2371	2258	2163	2075	1917	1478	1096	593	210

Ein dringender Besuch wegen Herzinsuffizienz 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.

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

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



Ein dringender Besuch wegen Herzinsuffizienz 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 Nachbeobachtung dargestellt.
Die p-Werte für die Einzelkomponenten und die Gesamtmortalität sind nominal.

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 Cardiomyopathie* 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 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 10).

Tabelle 10. 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]=2086**	**Placebo n[a]=2062**		
Verbesserung	**n (%) verbessert[b]**	**n (%) verbessert[b]**	***odds ratio*[c] (95 % KI)**	**p-Wert[f]**
≥ 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	**n (%) verschlechtert[d]**	**n (%) verschlechtert[d]**	***odds ratio*[e] (95 % KI)**	**p-Wert[f]**
≥ 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.

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

DELIVER-Studie: Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion > 40 %
Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients with PReserved Ejection Fraction Heart Failure (DELIVER) war eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie an Patienten im Alter von ≥ 40 Jahren mit Herzinsuffizienz

(NYHA-Klasse II-IV) mit LVEF > 40 % und Anzeichen einer strukturellen Herzerkrankung, um den Effekt von Dapagliflozin auf die Häufigkeit von kardiovaskulärem Tod und Verschlechterung der Herzinsuffizienz gegenüber Placebo zu bestimmen.

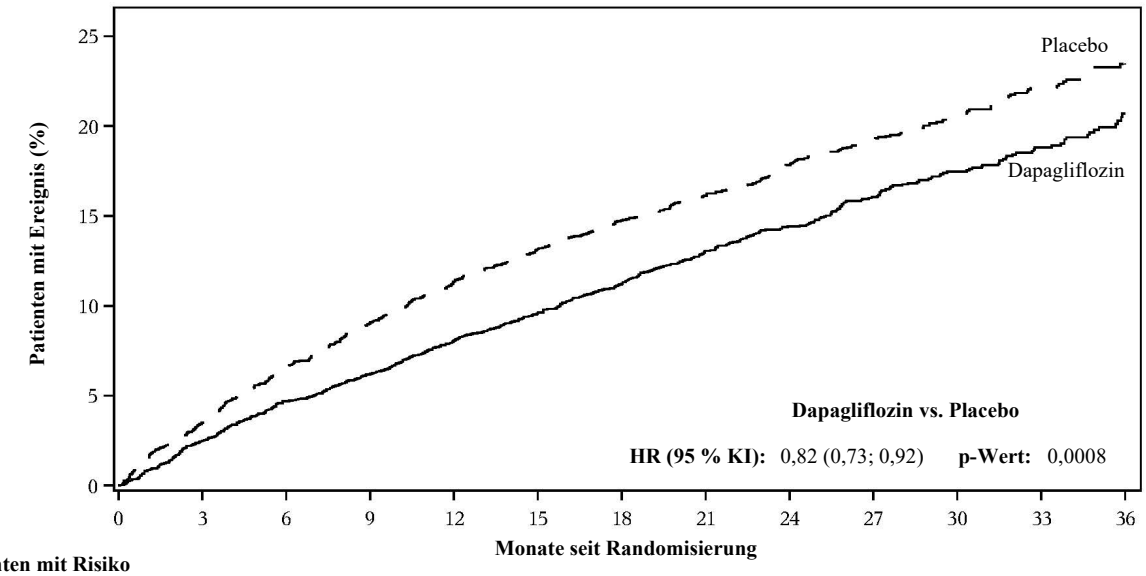
Von den 6263 Patienten wurden 3131 auf Dapagliflozin 10 mg und 3132 auf Placebo randomisiert und über einen medianen Zeitraum von 28 Monaten beobachtet. Die Studie umfasste 654 (10 %) Patienten mit subakuter Herzinsuffizienz (definiert als randomisiert während einer Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder innerhalb von 30 Tagen nach der Entlassung). Das mittlere Alter der Studienpopulation betrug 72 Jahre und 56 % waren männlich.

Zum Ausgangswert waren 75 % der Patienten als NYHA-Klasse II klassifiziert, 24 % als Klasse III und 0,3 % als Klasse IV. Die mediane LVEF betrug 54 %, 34 % der Patienten hatten eine LVEF ≤ 49 %, 36 % hatten eine LVEF von 50-59 % und 30 % hatten eine LVEF ≥ 60 %. In jeder Behandlungsgruppe hatten 45 % einen Typ-2-Diabetes mellitus in der Vorgeschichte. Die Therapie zu Studienbeginn umfasste ACE-I/ARB/ARNI (77 %), Betablocker (83 %), Diuretika (98 %) und MRA (43 %).

Die mittlere eGFR betrug 61 ml/min/1,73 m^2, 49 % der Patienten hatten eine eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2, 23 % hatten eine eGFR < 45 ml/min/1,73 m^2 und 3 % hatten eine eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2.

Dapagliflozin war Placebo überlegen bei der Reduzierung der Häufigkeit des primären zusammengesetzten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder dringendem Arztbesuch wegen Herzinsuffizienz (HR 0,82 [95 % KI 0,73; 0,92]; p = 0,0008) (Abbildung 5).

Abbildung 5: Zeit bis zum ersten Auftreten der Kombination aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder dringendem Arztbesuch wegen Herzinsuffizienz



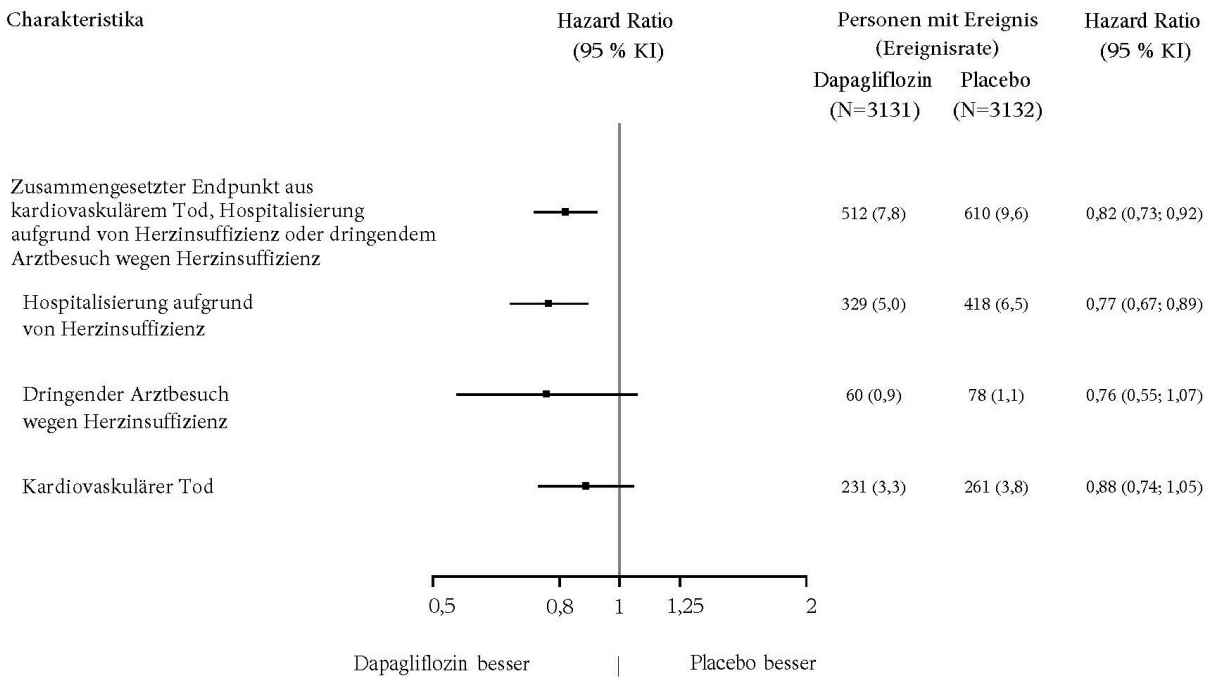
Patienten mit Risiko

Dapagliflozin:	3131	3040	2949	2885	2807	2716	2401	2147	1982	1603	1181	801	389
Placebo:	3132	3007	2896	2799	2710	2608	2318	2080	1923	1554	1140	772	383

Ein dringender Besuch wegen Herzinsuffizienz 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.

Abbildung 6 zeigt den Beitrag der drei Komponenten des primären zusammengesetzten Endpunkts zum Behandlungseffekt.

Abbildung 6: Behandlungseffekte bezogen auf den primären zusammengesetzten Endpunkt und seine Komponenten



Ein dringender Besuch wegen Herzinsuffizienz 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 Nachbeobachtung dargestellt.
Der kardiovaskuläre Tod, hier als eine Komponente des primären Endpunkts dargestellt, wurde auch unter formaler Kontrolle auf Fehler 1. Art als sekundärer Endpunkt getestet.

Dapagliflozin war Placebo überlegen bei der Reduzierung der Gesamtzahl an Herzinsuffizienz-Ereignissen (definiert als erste und sich wiederholende Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder dringende Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz) und kardiovaskulärem Tod; es gab 815 Ereignisse in der Dapagliflozin-Gruppe gegenüber 1057 Ereignissen in der Placebo-Gruppe (Ratenverhältnis 0,77 [95 % KI 0,67; 0,89]; p = 0,0003).

Der Behandlungsvorteil von Dapagliflozin gegenüber Placebo in Bezug auf den primären Endpunkt wurde in allen Patienten-Subgruppen mit LVEF ≤ 49 %, 50–59 % und ≥ 60 % beobachtet. Die Wirksamkeit war auch über andere Hauptsubgruppen hinweg konsistent, die z. B. nach Alter, Geschlecht, NYHA-Klasse, NT-proBNP-Wert, subakutem Status und Typ-2-Diabetes-mellitus-Status kategorisiert wurden.

Ergebnisse aus Patientenbefragungen – Herzinsuffizienz-Symptome
Die Behandlung mit Dapagliflozin führte zu einem statistisch signifikanten Nutzen bei Herzinsuffizienz-Symptomen gegenüber Placebo, wie im KCCQ-TSS anhand der Veränderung in Monat 8 gegenüber dem Ausgangswert gemessen wurde (Gewinn-Verhältnis 1,11 [95 % KI 1,03; 1,21]; p = 0,0086). Sowohl Symptomhäufigkeit als auch Symptombelastung trugen zu den Ergebnissen bei.

In *Responder*-Analysen war der Anteil an Patienten, die eine moderate (≥ 5 Punkte) oder starke (≥ 14 Punkte) Verschlechterung des KCCQ-TSS vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt 8 Monate aufwiesen, in der Dapagliflozin-Behandlungsgruppe kleiner; bei 24,1 % der Patienten unter Dapagliflozin versus 29,1 % unter Placebo kam es zu einer moderaten Verschlechterung (*odds ratio* 0,78 [95 % KI 0,64; 0,95]) und bei 13,5 % der Patienten unter Dapagliflozin versus 18,4 % unter Placebo kam es zu einer starken Verschlechterung (*odds ratio* 0,70 [95 % KI 0,55; 0,88]). Der Anteil

an Patienten mit einer kleinen bis moderaten Verbesserung (≥ 13 Punkte) oder einer starken Verbesserung (≥ 17 Punkte) unterschied sich nicht zwischen den Behandlungsgruppen.

Herzinsuffizienz in den Studien DAPA-HF und DELIVER
In einer gepoolten Analyse von DAPA-HF und DELIVER betrug die HR für Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo für den zusammengesetzten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder dringendem Arztbesuch wegen Herzinsuffizienz 0,78 (95 % KI 0,72; 0,85), p < 0,0001. Der Behandlungseffekt war über den gesamten LVEF-Bereich hinweg konsistent, ohne Abschwächung der Wirksamkeit aufgrund der LVEF.

In einer vorab spezifizierten, gepoolten Analyse der Studien DAPA-HF und DELIVER auf Probandenebene reduzierte Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo das Risiko eines kardiovaskulären Todes (HR 0,85 [95 % KI 0,75; 0,96], p = 0,0115). Beide Studien trugen zu dem Effekt bei.

Chronische Niereninsuffizienz

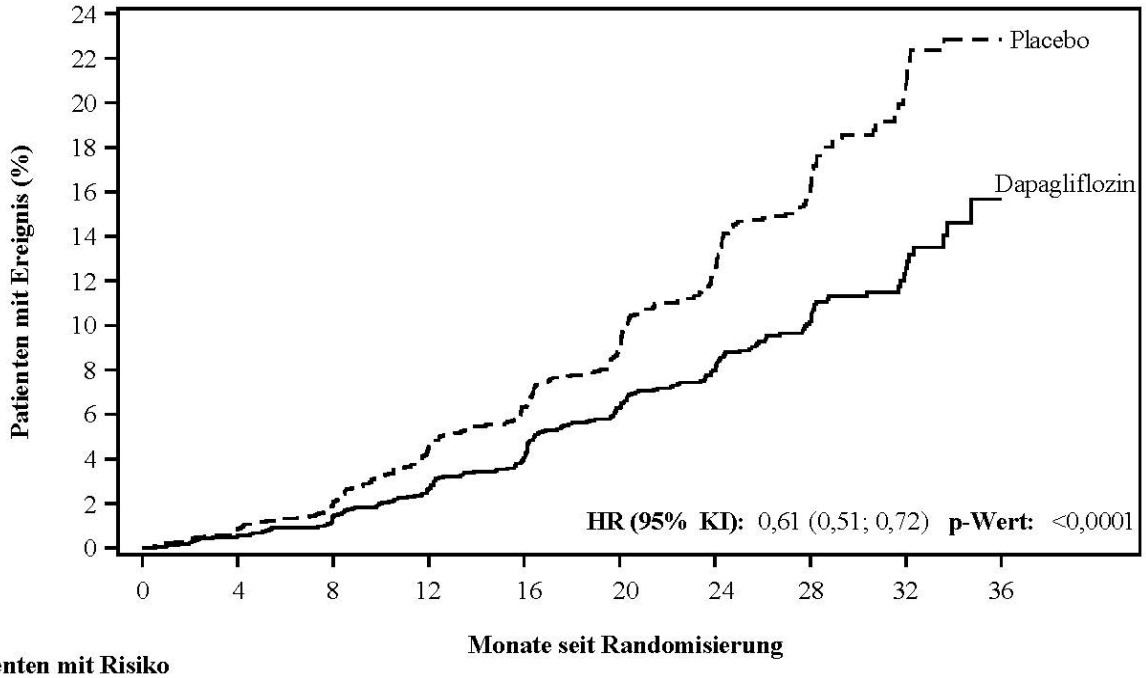
Die Studie zur Bewertung der Wirkung von Dapagliflozin auf renale Ergebnisse und kardiovaskuläre Mortalität bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (DAPA-CKD) war eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (*chronic kidney disease,* CKD) mit einer eGFR ≥ 25 bis ≤ 75 ml/min/1,73 m^2 und Albuminurie (UACR ≥ 200 und ≤ 5000 mg/g), um die Wirkung von Dapagliflozin auf die Inzidenz des zusammengesetzten Endpunkts aus ≥ 50 % anhaltender Abnahme der eGFR, terminaler Niereninsuffizienz (*end-stage kidney disease*, ESKD) (definiert als eGFR anhaltend < 15 ml/min/1,73 m^2, chronische Dialysebehandlung oder Erhalt einer Nierentransplantation), kardiovaskulärem oder renalem Tod bei zusätzlicher Gabe zur Standard-Hintergrundtherapie im Vergleich zu Placebo zu bestimmen.

Von 4304 Patienten wurden 2152 auf Dapagliflozin 10 mg und 2152 auf Placebo randomisiert und über einen Median von 28,5 Monaten beobachtet. Die Behandlung wurde fortgesetzt, wenn die eGFR während der Studie auf Werte unter 25 ml/min/1,73 m^2 fiel, und konnte in den Fällen fortgesetzt werden, in denen eine Dialyse erforderlich war.

Das mittlere Alter der Studienpopulation betrug 61,8 Jahre, 66,9 % waren männlich. Zu Studienbeginn betrug die mittlere eGFR 43,1 ml/min/1,73 m^2 und das mediane UACR betrug 949,3 mg/g, 44,1 % der Patienten hatten eine eGFR von 30 bis < 45 ml/min/1,73 m^2 und 14,5 % eine eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2. 67,5 % der Patienten hatten Typ-2-Diabetes mellitus. Die Patienten erhielten eine Standardtherapie (*standard of care*, SOC); 97,0 % der Patienten wurden mit einem Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor (ACEi) oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) behandelt.

Die Studie wurde vor der geplanten Analyse aufgrund einer Empfehlung des unabhängigen Datenüberwachungskomitees aufgrund der Wirksamkeit vorzeitig abgebrochen. Dapagliflozin war dem Placebo überlegen bei der Verhinderung des primären zusammengesetzten Endpunkts aus ≥ 50 % anhaltender Abnahme der eGFR, Erreichen einer terminalen Niereninsuffizienz, kardiovaskulärem oder renalem Tod. Basierend auf dem Kaplan-Meier-Diagramm für die Zeit bis zum ersten Auftreten des primären zusammengesetzten Endpunkts war der Behandlungseffekt ab 4 Monaten offensichtlich und wurde bis zum Ende der Studie beibehalten (Abbildung 7).

Abbildung 7: Zeit bis zum ersten Auftreten des primären zusammengesetzten Endpunkts, ≥ 50 % anhaltende Abnahme der eGFR, terminale Niereninsuffizienz, kardiovaskulärer oder renaler Tod



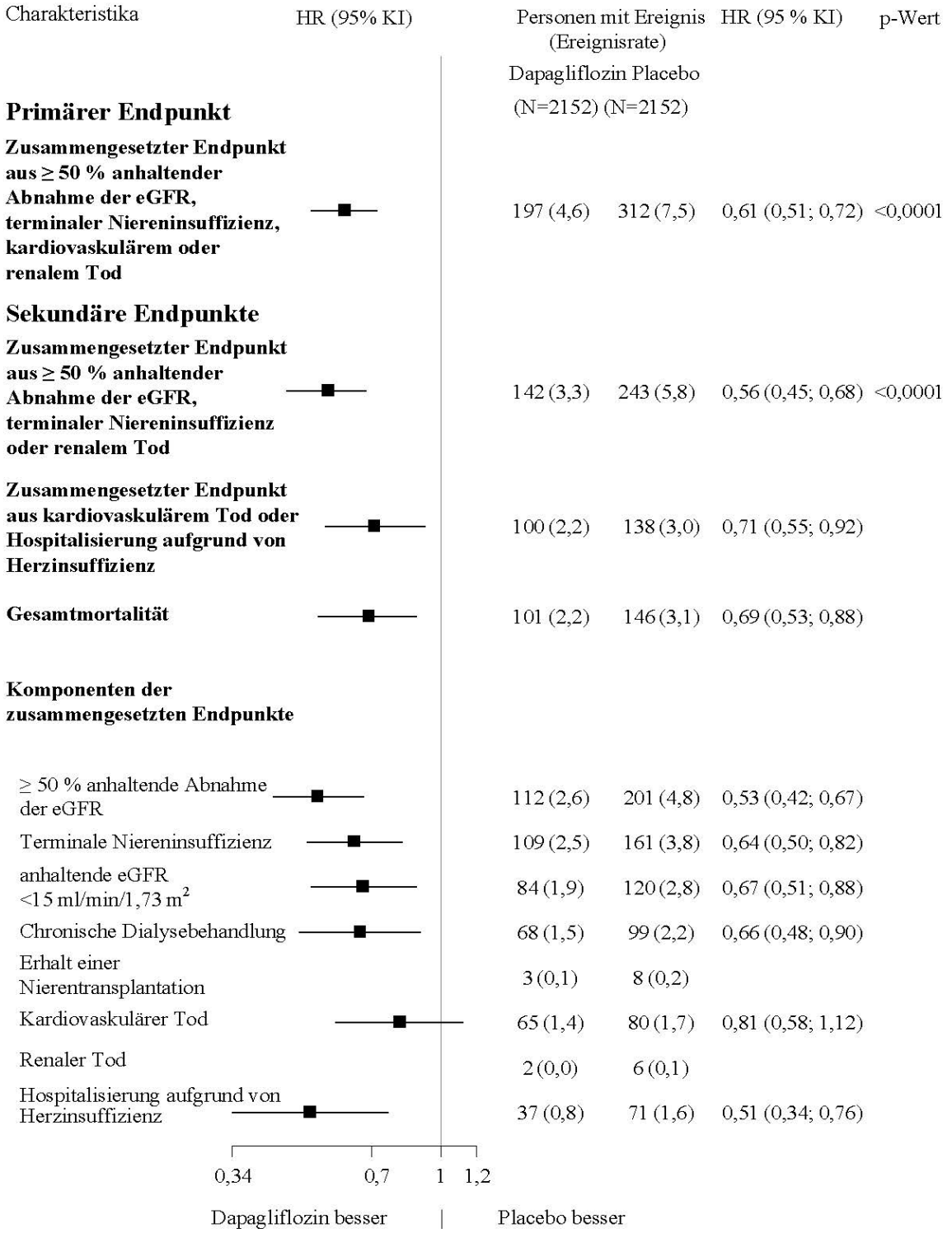
Patienten mit Risiko

Dapagliflozin:	2152	2001	1955	1898	1841	1701	1288	831	309	31
Placebo:	2152	1993	1936	1858	1791	1664	1232	774	270	24

Patienten mit Risiko entspricht der Anzahl an Patienten mit Risiko zu Beginn des Zeitraums.

Alle vier Komponenten des primären zusammengesetzten Endpunkts trugen einzeln zum Behandlungseffekt bei. Dapagliflozin reduzierte auch die Inzidenz des zusammengesetzten Endpunkts aus ≥ 50%iger anhaltender Abnahme der eGFR, terminaler Niereninsuffizienz oder renalem Tod sowie des zusammengesetzten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz. Die Behandlung mit Dapagliflozin verbesserte das Gesamtüberleben von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit einer signifikanten Reduktion der Gesamtmortalität (Abbildung 8).

Abbildung 8: Behandlungseffekte bezogen auf die primären und sekundären zusammengesetzten Endpunkte, deren einzelne Komponenten und die Gesamtmortalität



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 Nachbeobachtung dargestellt.
Hazard-Ratio-Schätzungen werden nicht für Untergruppen mit insgesamt weniger als 15 Ereignissen dargestellt, beide Arme kombiniert.

Der Behandlungsvorteil von Dapagliflozin war bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit Typ-2-Diabetes mellitus und ohne Diabetes konsistent. Dapagliflozin reduzierte den primären zusammengesetzten Endpunkt aus ≥ 50 % anhaltender Abnahme der eGFR, Erreichung der terminalen

Niereninsuffizienz, kardiovaskulärem oder renalem Tod mit einer HR von 0,64 (95 % KI 0,52; 0,79) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und 0,50 (95 % KI 0,35; 0,72) bei Patienten ohne Diabetes.

Der Behandlungsvorteil von Dapagliflozin gegenüber Placebo war bezogen auf den primären Endpunkt auch über andere Hauptsubgruppen hinweg konsistent, einschließlich eGFR, Alter, Geschlecht und Region.

Kinder und Jugendliche

Typ-2-Diabetes mellitus
In einer klinischen Studie mit Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 24 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus wurden 39 Patienten auf Dapagliflozin 10 mg und 33 auf Placebo als *Add-on*-Therapie mit Metformin, Insulin oder einer Kombination aus Metformin und Insulin randomisiert. Bei Randomisierung waren 74 % der Patienten < 18 Jahre alt. Die adjustierte mittlere Veränderung des HbA1c-Wertes betrug für Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo -0,75 % (95 % KI -1,65; 0,15) vom Ausgangswert bis Woche 24. In der Altersgruppe < 18 Jahre betrug die adjustierte mittlere Veränderung des HbA1c-Wertes für Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo -0,59 % (95 % KI -1,66; 0,48). In der Altersgruppe ≥ 18 Jahre betrug die mittlere Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert -1,52 % in der mit Dapagliflozin behandelten Gruppe (n = 9) und 0,17 % in der mit Placebo behandelten Gruppe (n = 6). Die Wirksamkeit und Sicherheit waren ähnlich wie bei der mit Dapagliflozin behandelten Erwachsenenpopulation. Die Sicherheit und Verträglichkeit wurden in einer 28-wöchigen Verlängerungsstudie zur Sicherheit zusätzlich bestätigt.

Herzinsuffizienz und chronische Niereninsuffizienz
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 und zur Behandlung von chronischer Niereninsuffizienz 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_{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 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. Die Auswirkung einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die systemische Exposition wurde in einem populationspharmakokinetischen Modell untersucht. In Übereinstimmung mit früheren Ergebnissen war die vom Modell vorhergesagte AUC bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und unterschied sich nicht bedeutsam bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit Typ-2-Diabetes mellitus und ohne Diabetes.

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 und Pharmakodynamik (Glucosurie) bei Kindern mit Typ-2-Diabetes mellitus im Alter von 10 bis 17 Jahren waren ähnlich wie bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus.

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 Jungratten 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 (E1202)
Siliciumdioxid (E551)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] (E470b)

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol) (E1203)
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talkum (E553b)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (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

Forxiga 5 mg Filmtabletten

Packungsgrößen mit 14, 28 und 98 Filmtabletten in nicht perforierten Kalenderblisterpackungen.
Packungsgrößen mit 30x1 und 90x1 Filmtabletten in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Forxiga 10 mg Filmtabletten

Packungsgrößen mit 14, 28 und 98 Filmtabletten in nicht perforierten Kalenderblisterpackungen.
Packungsgrößen mit 10x1, 30x1 und 90x1 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)

Forxiga 5 mg Filmtabletten

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 30x1 (Einzeldosis) Filmtabletten
EU/1/12/795/005 90x1 (Einzeldosis) Filmtabletten

Forxiga 10 mg Filmtabletten

EU/1/12/795/006 14 Filmtabletten
EU/1/12/795/007 28 Filmtabletten
EU/1/12/795/008 98 Filmtabletten
EU/1/12/795/009 30x1 (Einzeldosis) Filmtabletten
EU/1/12/795/010 90x1 (Einzeldosis) Filmtabletten
EU/1/12/795/011 10x1 (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

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

ANHANG II

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Schweden

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK10 2NA
Vereinigtes Königreich

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargestellten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktivitäten des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON 5 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Forxiga 5 mg Filmtabletten
Dapagliflozin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) 1 H_2O entsprechend 5 mg Dapagliflozin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

14 Filmtabletten
28 Filmtabletten
30x1 Filmtabletten
90x1 Filmtabletten
98 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

12. 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 30x1 (Einzeldosis) Filmtabletten
EU/1/12/795/005 90x1 (Einzeldosis) Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

forxiga 5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

PERFORIERTE BLISTERPACKUNGEN ZUR ABGABE VON EINZELDOSEN 5 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Forxiga 5 mg Tabletten
Dapagliflozin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

NICHT PERFORIERTE KALENDERBLISTERPACKUNGEN 5 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Forxiga 5 mg Tabletten
Dapagliflozin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Montag Dienstag Mittwoch Donnerstag Freitag Samstag Sonntag

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON 10 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Forxiga 10 mg Filmtabletten
Dapagliflozin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) 1 H_2O entsprechend 10 mg Dapagliflozin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

10x1 Filmtabletten
14 Filmtabletten
28 Filmtabletten
30x1 Filmtabletten
90x1 Filmtabletten
98 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/795/006 14 Filmtabletten
EU/1/12/795/007 28 Filmtabletten
EU/1/12/795/008 98 Filmtabletten
EU/1/12/795/009 30x1 (Einzeldosis) Filmtabletten
EU/1/12/795/010 90x1 (Einzeldosis) Filmtabletten
EU/1/12/795/011 10x1 (Einzeldosis) Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

forxiga 10 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

PERFORIERTE BLISTERPACKUNGEN ZUR ABGABE VON EINZELDOSEN 10 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Forxiga 10 mg Tabletten
Dapagliflozin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

NICHT PERFORIERTE KALENDERBLISTERPACKUNGEN 10 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Forxiga 10 mg Tabletten
Dapagliflozin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Montag Dienstag Mittwoch Donnerstag Freitag Samstag Sonntag

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Forxiga 5 mg Filmtabletten
Forxiga 10 mg Filmtabletten
Dapagliflozin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Forxiga und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Forxiga beachten?
3. Wie ist Forxiga einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Forxiga aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Forxiga und wofür wird es angewendet?

Was Forxiga ist
Forxiga enthält den Wirkstoff Dapagliflozin. Er gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die man Natrium-Glucose-Cotransporter-2-(SGLT-2)-Inhibitoren nennt. Sie wirken, indem sie das SGLT-2-Protein in der Niere blockieren. Durch die Blockade dieses Proteins werden Blutzucker (Glucose), Salz (Natrium) und Wasser mit dem Urin aus dem Körper ausgeschieden.

Wofür Forxiga angewendet wird
Forxiga wird angewendet zur Behandlung von:

- **Typ-2-Diabetes**
  - Bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 10 Jahren und älter.
  - Wenn Ihr Typ-2-Diabetes nicht mit Ernährung und Bewegung kontrolliert werden kann.
  - Forxiga kann allein oder zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes angewendet werden.
  - Es ist wichtig, dass Sie den Empfehlungen Ihres Arztes, Apothekers oder des medizinischen Fachpersonals hinsichtlich Ernährung und Bewegung weiterhin folgen.

- **Herzinsuffizienz**
  - Bei Erwachsenen (im Alter von 18 Jahren und älter), wenn das Herz das Blut nicht so gut pumpt, wie es sollte.

- **chronischer Niereninsuffizienz**
  - Bei Erwachsenen mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Was ist Typ-2-Diabetes und wie hilft Forxiga?
- Bei Typ-2-Diabetes produziert Ihr Körper nicht genug Insulin oder kann das produzierte Insulin nicht richtig einsetzen. Dies führt zu einem hohen Zuckerspiegel in Ihrem Blut. Dies kann zu schwerwiegenden Erkrankungen wie Herz- oder Nierenerkrankungen, Blindheit oder einer schlechten Durchblutung der Arme und Beine führen.

- Forxiga wirkt, indem es überschüssigen Zucker aus Ihrem Körper entfernt. Es kann auch zur Vorbeugung von Herzerkrankungen beitragen.

Was ist eine Herzinsuffizienz und wie hilft Forxiga?
- Diese Art der Herzfunktionsstörung tritt auf, wenn das Herz das Blut nicht so gut in die Lungen und den Rest des Körpers pumpt, wie es sollte. Dies kann zu schwerwiegenden medizinischen Komplikationen führen und eine Versorgung im Krankenhaus erforderlich machen.
- Die häufigsten Symptome einer Herzinsuffizienz sind ein Gefühl von Kurzatmigkeit, Müdigkeit oder sehr starker, ständiger Müdigkeit sowie geschwollene Knöchel.
- Forxiga hilft, Ihr Herz vor einer Verschlechterung zu schützen und verbessert Ihre Symptome. Es kann den Bedarf an Krankenhausaufenthalten senken und einigen Patienten helfen, länger zu leben.

Was ist eine chronische Niereninsuffizienz und wie hilft Forxiga?
- Wenn Sie eine chronische Niereninsuffizienz haben, können Ihre Nieren allmählich ihre Funktion verlieren. Das bedeutet, dass sie nicht mehr in der Lage sind, Ihr Blut so zu reinigen und zu filtern, wie sie es sollten. Der Verlust der Nierenfunktion kann zu ernsthaften medizinischen Problemen und der Notwendigkeit einer Krankenhausbehandlung führen.
- Forxiga hilft, Ihre Nieren vor dem Verlust ihrer Funktion zu schützen. Das kann einigen Patienten helfen, länger zu leben.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Forxiga beachten?

Forxiga darf nicht eingenommen werden,
- wenn Sie allergisch gegen Dapagliflozin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Wenden Sie sich umgehend an einen Arzt oder das nächstgelegene Krankenhaus

Diabetische Ketoazidose:
- Wenn Sie Diabetes haben und Folgendes an sich wahrnehmen: Übelkeit oder Erbrechen, Bauchschmerzen, übermäßiger Durst, schnelle und tiefe Atmung, Verwirrung, ungewöhnliche Schläfrigkeit oder Müdigkeit, süßlicher Geruch des Atems, süßlicher oder metallischer Geschmack im Mund oder veränderter Geruch des Urins oder Schweißes oder rascher Gewichtsverlust.
- Die oben genannten Symptome könnten Anzeichen für eine „diabetische Ketoazidose“ sein – eine seltene, aber schwerwiegende, manchmal lebensbedrohliche Komplikation, die Sie bei Diabetes bekommen können wegen einer erhöhten „Ketonkörper“-Konzentration in Ihrem Urin oder Blut, die in Tests festgestellt werden kann.
- Das Risiko für das Auftreten einer diabetischen Ketoazidose kann erhöht sein bei längerem Fasten, übermäßigem Alkoholkonsum, Dehydratisierung (Verlust von zu viel Körperflüssigkeit), plötzlichen Verringerungen der Insulindosis oder einem höheren Insulinbedarf aufgrund einer größeren Operation oder einer schweren Erkrankung.
- Wenn Sie mit Forxiga behandelt werden, kann eine diabetische Ketoazidose auch auftreten, wenn Ihr Blutzuckerspiegel normal ist.

Wenn Sie vermuten, dass Sie eine diabetische Ketoazidose haben, wenden Sie sich umgehend an einen Arzt oder das nächstgelegene Krankenhaus und nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht ein.

Nekrotisierende Fasziitis des Perineums:

- Bitte sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen Symptome wie Schmerzen, Empfindlichkeit, Rötung oder Schwellungen der Genitalien bzw. im Bereich zwischen Genitalien und Anus (Darmausgang) zusammen mit Fieber oder allgemeinem Unwohlsein auftreten. Diese Symptome können auf eine seltene, aber schwerwiegende oder sogar lebensbedrohliche Infektion hindeuten. Bei dieser sogenannten nekrotisierenden Fasziitis des Perineums, auch als Fournier-Gangrän bezeichnet, wird das Unterhautgewebe zerstört. Eine Fournier-Gangrän muss unverzüglich behandelt werden.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal vor der Einnahme von Forxiga

- wenn Sie „Typ-1-Diabetes“ haben – der Typ, der üblicherweise beginnt, wenn man jung ist und dadurch gekennzeichnet ist, dass der Körper kein Insulin produzieren kann. Forxiga sollte nicht zur Behandlung dieser Erkrankung angewendet werden.
- wenn Sie Diabetes und eine Nierenfunktionsstörung haben – Ihr Arzt verordnet Ihnen dann möglicherweise weitere oder ein anderes Arzneimittel zur Kontrolle Ihres Blutzuckers.
- wenn Sie eine Leberfunktionsstörung haben – Ihr Arzt verordnet Ihnen dann möglicherweise eine niedrigere Anfangsdosis.
- wenn Sie mit Arzneimitteln zur Blutdrucksenkung (Antihypertensiva) behandelt werden und einen zu niedrigen Blutdruck (Hypotonie) in der Vorgeschichte haben. Weitere Informationen finden Sie unten unter „Einnahme/Anwendung von Forxiga zusammen mit anderen Arzneimitteln“.
- wenn Sie einen sehr hohen Blutzuckerspiegel haben, der bei Ihnen zu einer Dehydratisierung führen kann (Verlust von zu viel Körperflüssigkeit). Mögliche Anzeichen einer Dehydratisierung sind in Abschnitt 4 aufgeführt. Informieren Sie Ihren Arzt, bevor Sie mit der Einnahme von Forxiga beginnen, wenn bei Ihnen eines dieser Anzeichen vorliegt.
- wenn Sie Übelkeit, Erbrechen oder Fieber bekommen oder bereits daran leiden, oder wenn Sie nicht essen oder trinken können. Diese Umstände können zu einer Dehydratisierung führen. Um eine Dehydratisierung zu vermeiden, rät Ihr Arzt Ihnen möglicherweise dazu, die Einnahme von Forxiga so lange zu unterbrechen, bis Sie sich erholt haben.
- wenn Sie häufig an Harnwegsinfektionen leiden.

Wenn einer der oben beschriebenen Umstände auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie vor der Einnahme von Forxiga mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal.

Diabetes und Fußpflege

Wenn Sie Diabetes haben, ist es für Sie wichtig, Ihre Füße regelmäßig anzuschauen und alle Hinweise hinsichtlich der Fußpflege zu befolgen, die Sie vom medizinischen Fachpersonal erhalten haben.

Zucker im Harn

Wegen der Wirkungsweise von Forxiga fallen Tests auf Zucker in Ihrem Urin positiv aus, während Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

Kinder und Jugendliche

Forxiga kann bei Kindern im Alter von 10 Jahren und älter zur Behandlung des Typ-2-Diabetes angewendet werden. Für Kinder unter 10 Jahren liegen keine Daten vor.

Forxiga wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht zur Behandlung der Herzinsuffizienz oder zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz empfohlen, da es bei diesen Patienten nicht untersucht wurde.

Einnahme/Anwendung von Forxiga zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.
Bitte teilen Sie Ihrem Arzt insbesondere mit:

- wenn Sie ein Arzneimittel einnehmen, das angewendet wird, um Wasser aus dem Körper zu entfernen (Diuretikum).
- wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, die die Zuckermenge in Ihrem Blut senken, wie Insulin oder ein Arzneimittel mit einem „Sulfonylharnstoff". Ihr Arzt wird möglicherweise die Dosis dieser anderen Arzneimittel verringern, um zu verhindern, dass Ihr Blutzuckerspiegel zu niedrig wird (Hypoglykämie).
- wenn Sie Lithium einnehmen, da Forxiga die Lithiummenge in Ihrem Blut senken kann.

Schwangerschaft und Stillzeit
Wenn Sie schwanger sind oder stillen, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Sie sollten dieses Arzneimittel nicht weiter einnehmen, wenn Sie schwanger sind, da es während des zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittels nicht empfohlen wird. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wie Ihr Blutzucker während Ihrer Schwangerschaft am besten kontrolliert werden kann.

Informieren Sie Ihren Arzt vor der Einnahme dieses Arzneimittels, wenn Sie stillen oder stillen möchten. Wenden Sie Forxiga nicht an, wenn Sie stillen. Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in die Muttermilch übergeht.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Forxiga hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Die gleichzeitige Anwendung dieses Arzneimittels mit anderen Arzneimitteln, die man Sulfonylharnstoffe nennt, oder mit Insulin kann den Blutzuckerspiegel zu stark senken (Hypoglykämie). Dadurch können Symptome wie Zittern, Schwitzen und Sehstörungen verursacht werden und Ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen können beeinträchtigt werden.

Führen Sie kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Geräte oder Maschinen, falls Sie sich während der Behandlung mit Forxiga schwindelig fühlen.

Forxiga enthält Lactose
Forxiga enthält Lactose (Milchzucker). Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie an einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. Wie ist Forxiga einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wie viel eingenommen werden soll
- Die empfohlene Dosis ist eine 10-mg-Tablette täglich.
- Ihr Arzt lässt Sie möglicherweise mit einer 5-mg-Dosis beginnen, wenn Sie eine Leberfunktionsstörung haben.
- Ihr Arzt wird Ihnen die für Sie richtige Stärke verordnen.

Wie dieses Arzneimittel eingenommen werden soll
- Schlucken Sie die Tablette im Ganzen mit einem halben Glas Wasser.
- Sie können die Tablette unabhängig von einer Mahlzeit einnehmen.
- Sie können die Tablette zu jeder Tageszeit einnehmen. Versuchen Sie jedoch, sie jeden Tag zur gleichen Zeit einzunehmen. Dies wird Ihnen helfen, sich daran zu erinnern, sie einzunehmen.

Ihr Arzt verschreibt Ihnen Forxiga möglicherweise zusammen mit anderen Arzneimitteln. Denken Sie daran, diese anderen Arzneimittel nach Anweisung Ihres Arztes einzunehmen/anzuwenden. Dies wird dazu beitragen, die besten Ergebnisse für Ihre Gesundheit zu erzielen.

Ernährung und Bewegung können Ihrem Körper dabei helfen, den Blutzucker besser zu kontrollieren. Wenn Sie Diabetes haben, ist es daher wichtig, dass Sie auch während der Einnahme von Forxiga weiterhin alle Empfehlungen Ihres Arztes bezüglich Ernährung und Bewegung befolgen.

Wenn Sie eine größere Menge von Forxiga eingenommen haben, als Sie sollten
Wenn Sie mehr Forxiga-Tabletten eingenommen haben, als Sie sollten, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt oder begeben Sie sich in ein Krankenhaus. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung mit.

Wenn Sie die Einnahme von Forxiga vergessen haben
Was zu tun ist, wenn Sie die Einnahme einer Tablette vergessen haben, hängt davon ab, wann Ihre nächste Dosis einzunehmen ist.

- Wenn es bis zur nächsten Dosis noch 12 Stunden oder länger dauert, nehmen Sie eine Dosis Forxiga, sobald Sie daran denken. Nehmen Sie dann die nächste Dosis wieder zur gewohnten Zeit ein.
- Wenn es bis zur nächsten Dosis weniger als 12 Stunden dauert, lassen Sie die vergessene Dosis aus. Nehmen Sie dann die nächste Dosis wieder zur gewohnten Zeit ein.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Menge von Forxiga ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Forxiga abbrechen
Brechen Sie die Einnahme von Forxiga nicht ab, ohne zuerst mit Ihrem Arzt zu sprechen. Ohne dieses Arzneimittel kann Ihr Blutzucker ansteigen, wenn Sie Diabetes haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenden Sie sich sofort an einen Arzt oder das nächstgelegene Krankenhaus, wenn bei Ihnen eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:

- **Angioödem,** sehr selten beobachtet (kann bis zu 1 von 10 000 Behandelten betreffen).
  Die Anzeichen eines Angioödems sind:
  - Anschwellen von Gesicht, Zunge oder Hals
  - Schluckbeschwerden
  - Nesselsucht und Atembeschwerden

- **Diabetische Ketoazidose,** diese ist selten bei Patienten mit Typ-2-Diabetes (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen).
  Die Anzeichen einer diabetischen Ketoazidose sind (siehe auch Abschnitt 2 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen):
  - erhöhte „Ketonkörper“-Konzentrationen in Ihrem Urin oder Blut
  - Übelkeit oder Erbrechen
  - Bauchschmerzen
  - übermäßiger Durst
  - schnelle und tiefe Atmung
  - Verwirrtheit
  - ungewöhnliche Schläfrigkeit oder Müdigkeit

- süßlicher Geruch des Atems, süßlicher oder metallischer Geschmack im Mund oder veränderter Geruch des Urins oder Schweißes
- rascher Gewichtsverlust.

Dies kann unabhängig von Ihrem Blutzuckerspiegel auftreten. Ihr Arzt entscheidet möglicherweise, die Behandlung mit Forxiga zeitweise oder ganz zu beenden.

- **Nekrotisierende Fasziitis des Perineums** (Fournier-Gangrän), eine schwerwiegende Weichteilinfektion der Geschlechtsorgane (Genitalien) oder des Bereichs zwischen Genitalien und Anus (Darmausgang), sehr selten beobachtet.

Setzen Sie Forxiga ab und wenden Sie sich schnellstmöglich an einen Arzt, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken:

- **Harnwegsinfektion,** häufig beobachtet (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen).
  Dies sind Anzeichen einer schweren Harnwegsinfektion:
  - Fieber und/oder Schüttelfrost
  - brennendes Gefühl beim Wasserlassen (Urinieren)
  - Schmerzen im Rücken oder an der Seite.

Falls Sie Blut in Ihrem Urin bemerken, informieren Sie Ihren Arzt umgehend, auch wenn dies nur gelegentlich auftritt.

Wenden Sie sich schnellstmöglich an Ihren Arzt, wenn bei Ihnen eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:

- **Zu niedrige Blutzuckerspiegel** (Hypoglykämie), sehr häufig beobachtet (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen) bei Patienten mit Diabetes, die dieses Arzneimittel zusammen mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin anwenden.
  Dies sind Anzeichen für einen zu niedrigen Blutzucker:
  - Zittern, Schwitzen, starkes Angstgefühl, schneller Herzschlag
  - Hungergefühl, Kopfschmerzen, Sehstörungen
  - Stimmungswandel oder Gefühl von Verwirrtheit.

Ihr Arzt informiert Sie, wie ein zu niedriger Blutzuckerspiegel zu behandeln ist und was zu tun ist, wenn Sie eines der oben genannten Anzeichen bei sich bemerken.

Weitere Nebenwirkungen bei der Einnahme von Forxiga:
Häufig
- Genitalinfektion (Candidose) des Penis oder der Vagina (zu den Anzeichen können Reizung, Juckreiz, ungewöhnlicher Ausfluss oder Geruch gehören)
- Rückenschmerzen
- Ausscheidung von mehr Wasser (Urin) als üblich oder häufigeres Wasserlassen
- Veränderungen der Cholesterin- oder Fettmengen im Blut (im Rahmen von Laboruntersuchungen festgestellt)
- Anstieg der Menge der roten Blutkörperchen im Blut (durch Laboruntersuchungen festgestellt)
- Abnahme der Kreatinin-Clearance der Niere (durch Laboruntersuchungen festgestellt) zu Behandlungsbeginn
- Schwindel
- Hautausschlag

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Verlust von zu viel Körperflüssigkeit (Dehydratisierung, zu den Anzeichen können sehr trockener oder klebriger Mund, geringe oder keine Urinausscheidung oder schneller Herzschlag gehören)
- Durst
- Verstopfung
- Aufwachen in der Nacht wegen Harndrangs
- Mundtrockenheit

- Gewichtsabnahme
- Anstieg von Kreatinin (durch Laboruntersuchungen des Blutes festgestellt) zu Behandlungsbeginn
- Anstieg von Harnstoff (durch Laboruntersuchungen des Blutes festgestellt)

Sehr selten
- Entzündung der Nieren (tubulointerstitielle Nephritis)

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Forxiga aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung nach „EXP“ oder dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Forxiga enthält
- Der Wirkstoff ist Dapagliflozin.
  Jede Forxiga 5 mg Filmtablette (Tablette) enthält
  Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) 1 H_2O, entsprechend 5 mg Dapagliflozin.
  Jede Forxiga 10 mg Filmtablette (Tablette) enthält
  Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) 1 H_2O, entsprechend 10 mg Dapagliflozin.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
  - Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose (E460i), Lactose (siehe Abschnitt 2 „Forxiga enthält Lactose“), Crospovidon (E1202), Siliciumdioxid (E551), Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] (E470b).
  - Filmüberzug: Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E171), Macrogol 3350 (E1521), Talkum (E553b), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172).

Wie Forxiga aussieht und Inhalt der Packung
Forxiga 5 mg Filmtabletten sind gelb und rund, mit einem Durchmesser von 0,7 cm. Sie haben eine „5“ auf der einen und „1427“ auf der anderen Seite.
Forxiga 10 mg Filmtabletten sind gelb und rautenförmig, ca. 1,1 x 0,8 cm diagonal. Sie haben eine „10“ auf der einen und „1428“ auf der anderen Seite.

Forxiga 5 mg Tabletten sind erhältlich in Aluminium-Blisterpackungen in Packungen mit 14, 28 oder 98 Filmtabletten in nicht perforierten Kalenderblisterpackungen und mit 30x1 oder 90x1 Filmtabletten in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Forxiga 10 mg Tabletten sind erhältlich in Aluminium-Blisterpackungen in Packungen mit 14, 28 oder 98 Filmtabletten in nicht perforierten Kalenderblisterpackungen und mit 10x1, 30x1 oder 90x1 Filmtabletten in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Ihrem Land in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

Hersteller
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Schweden

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK10 2NA
Vereinigtes Königreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 44 55 000

Česká republika
AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark
AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España
AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg
AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska
AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland
AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Portugal
AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika
AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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