

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

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

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Edistride 5 mg Filmtabletten  
Edistride 10 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### Edistride 5 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) 1 H<sub>2</sub>O, entsprechend 5 mg Dapagliflozin.

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

### Edistride 10 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) 1 H<sub>2</sub>O, 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).

### Edistride 5 mg Filmtabletten

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

### Edistride 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

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

#### Monotherapie

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

### Add-on-Kombinationstherapie

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

## **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

### Dosierung

#### Monotherapie und Add-on-Kombinationstherapie

Die empfohlene Dosis ist 10 mg Dapagliflozin einmal täglich als Monotherapie und als Add-on-Kombinationstherapie mit anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin. Wenn Dapagliflozin in Kombination mit Insulin oder einem insulinotropen Wirkstoff, wie z. B. einem Sulfonylharnstoff, angewendet wird, kann eine niedrigere Dosis des Insulins oder des insulinotropen Wirkstoffs in Erwägung gezogen werden, um das Risiko für eine Hypoglykämie zu senken (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

### Besondere Patientengruppen

#### Nierenfunktionsstörungen

Die Wirksamkeit von Dapagliflozin ist von der Nierenfunktion abhängig. Die Wirksamkeit ist bei Patienten mit moderater Nierenfunktionsstörung reduziert und bleibt wahrscheinlich bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung aus. Die Anwendung von Edistride bei Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung wird nicht empfohlen (Patienten mit einer Kreatinin-Clearance [CrCl] < 60 ml/min oder einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate [*estimated glomerular filtration rate*, eGFR] < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2).

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

#### Leberfunktionsstörungen

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

#### Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

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

#### Kinder und Jugendliche

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

### Art der Anwendung

Edistride 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

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

### Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Die Wirksamkeit von Dapagliflozin ist von der Nierenfunktion abhängig. Die Wirksamkeit ist bei Patienten mit moderater Nierenfunktionsstörung reduziert und bleibt wahrscheinlich bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung aus (siehe Abschnitt 4.2). Bei Personen mit moderater Niereninsuffizienz (Patienten mit  $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$  oder einer  $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) hatte ein höherer Anteil an mit Dapagliflozin behandelten Personen Nebenwirkungen im Sinne eines Anstiegs von Kreatinin, Phosphor, Parathormon (PTH) und Hypotonie im Vergleich zu Placebo. Die Anwendung von Edistride bei Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung wird nicht empfohlen (Patienten mit  $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$  oder einer  $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Die Anwendung von Edistride wurde bei schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$  oder  $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) oder terminaler Niereninsuffizienz (*end-stage renal disease*, ESRD) nicht untersucht.

Eine Kontrolle der Nierenfunktion wird wie folgt empfohlen:

- vor Beginn der Therapie mit Dapagliflozin und danach mindestens einmal jährlich (siehe Abschnitte 4.2, 4.8, 5.1 und 5.2)
- vor Beginn einer gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die die Nierenfunktion beeinträchtigen können, und danach in regelmäßigen Abständen
- wenn sich die Nierenfunktion einer moderaten Nierenfunktionsstörung nähert, mindestens 2- bis 4-mal pro Jahr. Wenn die Nierenfunktion bis unterhalb von  $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$  oder  $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  abfällt, sollte die Behandlung mit Dapagliflozin abgebrochen werden.

### Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung

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

### Anwendung bei Patienten mit Risiko für das Auftreten eines Volumenmangels, Hypotonie und/oder Störungen des Elektrolythaushalts

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

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

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

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

### Diabetische Ketoazidose

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Harnwegsinfektionen

In einer gepoolten Analyse bis zu 24 Wochen wurde unter Dapagliflozin 10 mg im Vergleich zu Placebo häufiger über Harnwegsinfektionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Pyelonephritis wurde gelegentlich beobachtet und trat ähnlich häufig auf wie bei der Kontrollgruppe. Die Glucose-Ausscheidung mit dem Harn ist möglicherweise mit einem erhöhten Risiko für Harnwegsinfektionen verbunden; daher sollte ein zeitweiliges Absetzen von Dapagliflozin während der Behandlung einer Pyelonephritis oder Urosepsis in Betracht gezogen werden.

#### Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

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).

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

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

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

#### Herzinsuffizienz

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

#### Anwendung bei Patienten, die mit Pioglitazon behandelt werden

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

#### Erhöhter Hämatokrit

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

#### Amputationen der unteren Gliedmaßen

Eine erhöhte Anzahl von Amputationen der unteren Gliedmaßen (in erster Linie von Zehen) sind in laufenden klinischen Langzeitstudien mit einem anderen SGLT-2-Inhibitor beobachtet worden. Ob es sich hierbei um einen Klasseneffekt handelt, ist nicht bekannt. Wie bei allen Diabetes-Patienten üblich, ist es wichtig, die Patienten hinsichtlich der regelmäßigen präventiven Fußpflege zu beraten.

#### Nicht untersuchte Kombinationen

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

#### Urin-Laborauswertungen

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

#### Lactose

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

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

#### Diuretika

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

#### Insulin und insulinotrope Wirkstoffe

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

### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

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

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

### Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Dapagliflozin

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

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

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

### Auswirkungen von Dapagliflozin auf andere Arzneimittel

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

### Andere Wechselwirkungen

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

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

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

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

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

#### Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in den Placebo-kontrollierten klinischen Studien identifiziert. Keine von ihnen wurde als dosisabhängig befunden. Die unten aufgeführten Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit und Systemorganklassen (*system organ class*, SOC) klassifiziert. Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 1. Nebenwirkungen aus Placebo-kontrollierten Studien<sup>a</sup>**

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig <sup>*</sup>	Gelegentlich <sup>**</sup>	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Vulvovaginitis, Balanitis und verwandte Infektionen des Genital-bereichs <sup>*,b,c</sup> Harnwegsinfektionen <sup>*,b,d</sup>	Pilzinfektionen <sup>**</sup>	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie (bei Anwendung mit SU oder Insulin) <sup>b</sup>		Volumenmangel <sup>b,c</sup> Durst <sup>**</sup>	Diabetische Ketoazidose <sup>i</sup>
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Verstopfung <sup>**</sup> Mundtrockenheit <sup>**</sup>	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen		Rückenschmerzen <sup>*</sup>		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dysurie Polyurie <sup>*,f</sup>	Nykturie <sup>**</sup> Nierenfunktionsstörung <sup>**,b</sup>	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Vulvovaginaler Pruritus <sup>**</sup> Pruritus genitalis <sup>**</sup>	
Untersuchungen		Erhöhter Hämatokrit <sup>g</sup> Verminderte renale Kreatinin-Clearance <sup>b</sup> Dyslipidämie <sup>h</sup>	Erhöhtes Kreatinin im Blut <sup>**,b</sup> Erhöhter Harnstoff im Blut <sup>**</sup> Gewichtsreduktion <sup>**</sup>	

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

<sup>b</sup>Siehe entsprechenden Unterabschnitt für weitere Informationen.

<sup>c</sup>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.

<sup>d</sup>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.

<sup>e</sup>Volumenmangel schließt z. B. die folgenden vordefinierten Standardbegriffe ein: Dehydratisierung, Hypovolämie, Hypotonie.

<sup>f</sup>Polyurie schließt die folgenden Standardbegriffe ein: Pollakisurie, Polyurie, erhöhte Urinausscheidung.

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

<sup>h</sup>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 %.

<sup>i</sup>Siehe Abschnitt 4.4

\*Berichtet bei  $\geq 2$  % der Personen und  $\geq 1$  % 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  $\geq 0,2$  % der Personen und  $\geq 0,1$  % häufiger und bei mindestens 3 weiteren mit Dapagliflozin 10 mg behandelten Personen im Vergleich zu Placebo.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### Hypoglykämie

Die Häufigkeit von Hypoglykämien hing von der Art der in der jeweiligen Studie angewendeten Hintergrund-Therapie ab.

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

In einer Studie zur *Add-on*-Therapie mit Glimperid wurde in Woche 24 und 48 über leichte Hypoglykämie-Ereignisse häufiger in der mit Dapagliflozin 10 mg plus Glimperid behandelten Gruppe berichtet (6,0 % bzw. 7,9 %) als in der mit Placebo plus Glimperid behandelten Gruppe (2,1 % bzw. 2,1 %).

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

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

#### Volumenmangel

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Volumenmangel (einschließlich Berichten von Dehydratisierung, Hypovolämie oder Hypotonie) wurden bei 1,1 % bzw. 0,7 % der Personen berichtet, die Dapagliflozin 10 mg bzw. Placebo erhielten; schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei  $< 0,2$  % der Personen auf und waren über die Dapagliflozin-10-mg- und Placebo-Gruppen hinweg ausgewogen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Vulvovaginitis, Balanitis und verwandte Infektionen des Genitalbereichs

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

#### Harnwegsinfektionen

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

### Erhöhtes Kreatinin

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit erhöhtem Kreatinin wurden zusammengefasst (z. B. verminderte renale Kreatinin-Clearance, Nierenfunktionsstörung, erhöhtes Kreatinin im Blut und verminderte glomeruläre Filtrationsrate). Diese zusammengefassten Nebenwirkungen wurden bei 3,2 % der Personen berichtet, die Dapagliflozin 10 mg erhielten, bzw. bei 1,8 % der Personen, die Placebo erhielten. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder leichter Nierenfunktionsstörung (eGFR-Ausgangswert  $\geq 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) 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  $\geq 30$  und  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> (18,5 % Dapagliflozin 10 mg versus 9,3 % Placebo).

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

### Parathormon (PTH)

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

### Malignitäten

In klinischen Studien war der Gesamtanteil an Personen mit malignen oder unklassifizierten Tumoren bei jenen, die mit Dapagliflozin (1,50 %) behandelt wurden, und jenen, die mit Placebo/Komparator (1,50 %) behandelt wurden, vergleichbar. Aus den tierexperimentellen Daten ergab sich kein Hinweis auf Karzinogenität oder Mutagenität (siehe Abschnitt 5.3). Bei Betrachtung der Tumorfälle in den verschiedenen Organsystemen, war das bei Dapagliflozin beobachtete relative Risiko für einige Tumore größer als 1 (Blase, Prostata, Brust) und für andere kleiner als 1 (z. B. Blut- und Lymphsystem, Eierstock, obere Harnwege). Insgesamt ergab sich kein erhöhtes Tumorrisiko in Zusammenhang mit Dapagliflozin. Die Erhöhung/Verminderung des Risikos war für keines der Organsysteme statistisch signifikant. Unter Berücksichtigung der fehlenden Tumorbefunde in den nicht-klinischen Studien und der kurzen Latenzzeit zwischen Wirkstoffexposition und Tumordiagnose wird ein kausaler Zusammenhang als unwahrscheinlich erachtet. Da das numerische Ungleichgewicht bei Brust-, Blasen- und Prostata Tumoren mit Vorsicht bedacht werden muss, wird es in Studien nach Markteinführung weiter untersucht werden.

### Besondere Patientengruppen

#### Ältere Patienten ( $\geq 65$ Jahre)

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

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das 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 unausgeglichene Elektrolythaushalt berichtet wurde, und ohne klinisch bedeutsamen Effekt auf das QTc-Intervall. Die Hypoglykämie-Inzidenz war mit Placebo vergleichbar. In klinischen Studien, in denen gesunden Probanden und Patienten mit Typ-2-Diabetes 2 Wochen lang 1-mal täglich Dosen von bis zu 100 mg (dem 10-Fachen der empfohlenen Maximaldosis für den Menschen) gegeben wurden, war die Hypoglykämie-Inzidenz geringfügig höher als bei Placebo und nicht dosisabhängig. Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse, einschließlich Dehydratisierung oder Hypotonie, war ähnlich wie unter Placebo, und es gab keine klinisch bedeutsamen, dosisabhängigen Veränderungen von Laborparametern, einschließlich Serumelektrolyten und Biomarkern für die Nierenfunktion.

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, andere Antidiabetika, exkl. Insuline,  
ATC-Code: A10BX09

#### Wirkmechanismus

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

SGLT-2 wird selektiv in der Niere exprimiert. In über 70 weiteren Geweben einschließlich Leber, Skelettmuskulatur, Fettgewebe, Brust, Blase und Gehirn ist eine Expression nicht festgestellt worden. SGLT-2 ist der Haupttransporter, der für die Reabsorption von Glucose aus dem glomerulären Filtrat zurück in den Kreislauf verantwortlich ist. Trotz vorhandener Hyperglykämie bei Typ-2-Diabetes wird die filtrierte Glucose weiterhin reabsorbiert. Dapagliflozin verbessert sowohl die Nüchtern- als auch die postprandialen Plasma-Glucosespiegel, indem es die renale Glucose-Reabsorption senkt und zur Glucose-Ausscheidung mit dem Harn führt. Diese Glucose-Ausscheidung (glucosurischer Effekt) wird nach der ersten Dosis beobachtet, hält über das 24-stündige Dosisintervall an und wird für die Dauer der Behandlung aufrechterhalten. Die Glucosemenge, die durch diesen Mechanismus über die Niere eliminiert wird, hängt von der Blut-Glucosekonzentration und der GFR ab. Dapagliflozin behindert nicht die normale endogene Glucoseproduktion als Reaktion auf eine Hypoglykämie. Dapagliflozin wirkt unabhängig von der Insulinsekretion und Insulinwirkung. In klinischen Studien mit Edistride wurde eine Verbesserung in Bezug auf das *homeostasis model assessment* für die Betazell-Funktion (HOMA *beta-cell*) beobachtet.

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

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

### Pharmakodynamische Wirkungen

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

Zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Edistride wurden dreizehn doppelblinde, randomisierte, kontrollierte klinische Studien mit 6.362 Personen mit Typ-2-Diabetes durchgeführt; 4.273 Personen wurden in diesen Studien mit Dapagliflozin behandelt. Zwölf Studien umfassten einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen Dauer, 8 mit Langzeit-Verlängerungen, die von 24 bis 80 Wochen reichten (bis zu einer Gesamtstudiendauer von 104 Wochen), und eine Studie hatte eine Dauer von 52 Wochen mit Langzeit-Verlängerungen von 52 und 104 Wochen (Gesamtstudiendauer von 208 Wochen). Die mittlere Dauer der Diabetes-Erkrankung reichte von 1,4 bis 16,9 Jahren. Zweiundfünfzig Prozent (52 %) hatten eine leichte Nierenfunktionsstörung und 11 % hatten eine moderate Nierenfunktionsstörung. Einundfünfzig Prozent (51 %) der Personen waren männlich, 84 % waren Weiße, 9 % waren asiatischer Herkunft, 3 % waren Schwarze und 4 % waren anderer ethnischer Zugehörigkeit. Achtzig Prozent (80 %) der Personen hatten einen Body-Mass-Index (BMI)  $\geq$  27. Darüber hinaus wurden zwei 12-wöchige, Placebo-kontrollierte Studien mit Patienten mit unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes und Hypertonie durchgeführt.

### Glykämische Kontrolle

#### *Monotherapie*

Um die Sicherheit und Wirksamkeit einer Monotherapie mit Edistride 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<sup>a</sup>)**

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

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

<sup>b</sup>Alle randomisierten Personen, die während der doppelblinden Kurzzeitphase mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation einnahmen

<sup>c</sup> *Least-Squares*-Mittelwert, adjustiert nach Ausgangswert

\* p-Wert < 0,0001 versus Placebo

<sup>§</sup>Als Ergebnis des sequenziellen Testverfahrens für sekundäre Endpunkte nicht bezüglich statistischer Signifikanz evaluiert

#### *Kombinationstherapie*

In einer 52-wöchigen, aktiv kontrollierten Nicht-Unterlegenheitsstudie (mit 52- und 104-wöchigen Verlängerungsperioden) wurde Edistride 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<sup>a</sup>)**

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

<sup>a</sup>LOCF: letzter vorliegender Wert für jeden Patienten

<sup>b</sup>Randomisierte und behandelte Personen mit Ausgangswert und mindestens 1 Wirksamkeitsmessung nach Ausgangswert

<sup>c</sup>*Least-Squares*-Mittelwert, adjustiert nach Ausgangswert

<sup>d</sup>nicht unterlegen gegenüber Glipizid + Metformin

\*p-Wert < 0,0001

Dapagliflozin als *Add-on* mit entweder Metformin, Glimperid, 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 (Glimperid und Insulin) gemäß den 48-Wochen-Daten (Glimperid) 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<sup>a</sup>), Placebo-kontrollierten Studien mit Dapagliflozin als *Add-on*-Kombination mit Metformin oder Sitagliptin (mit oder ohne Metformin)**

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

<sup>1</sup>Metformin ≥ 1500 mg/Tag; <sup>2</sup>Sitagliptin 100 mg/Tag

<sup>a</sup>LOCF: letzter vorliegender Wert für jeden Patienten (bei Patienten mit *Rescue*-Therapie vor der *Rescue*-Therapie)

<sup>b</sup>Alle randomisierten Personen, die während der doppelblinden Kurzzeitphase mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation einnahmen

<sup>c</sup>*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**

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

<sup>1</sup>Glimepirid 4 mg/Tag; <sup>2</sup>Metformin (in schnellfreisetzenen oder retardierten Darreichungsformen)  $\geq$  1500 mg/Tag plus die maximal verträgliche Dosis, die mindestens der halbmaximalen Dosis entsprechen muss, eines Sulfonylharnstoffs über mindestens 8 Wochen vor Einschluss.

<sup>a</sup>Randomisierte und behandelte Patienten mit Ausgangswert und mindestens 1 Wirksamkeitsmessung nach Ausgangswert.

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

<sup>c</sup>Least-Squares-Mittelwert, adjustiert nach Ausgangswert

<sup>d</sup>LOCF: letzter vorliegender Wert für jeden Patienten (bei Patienten mit *Rescue*-Therapie vor der *Rescue*-Therapie)

<sup>e</sup>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<sup>a</sup>)**

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

<sup>a</sup>LOCF: letzter vorliegender Wert für jeden Patienten (vor oder am Tag der ersten Insulin-Auftitration, falls erforderlich)

<sup>b</sup>Alle randomisierten Personen, die während der doppelblinden Kurzzeitphase mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation einnahmen

<sup>c</sup>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

<sup>1</sup>Auftitration des Insulin-Regimes (einschließlich kurz wirksamen, intermediären und basalen Insulins) war nur erlaubt, wenn Personen vordefinierte FPG-Kriterien erfüllten.

<sup>2</sup>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.

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

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

#### *Postprandiale Glucose*

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

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

#### *Körpergewicht*

Dapagliflozin 10 mg als *Add-on*-Therapie mit Metformin, Glimperid, Metformin und einem Sulfonylharnstoff, Sitagliptin (mit oder ohne Metformin) oder Insulin führte nach 24 Wochen zu einer statistisch signifikanten Abnahme an Körpergewicht ( $p < 0,0001$ , Tabelle 4 und 5). Dieser Effekt wurde in Studien über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten. In Woche 48 betrug die Differenz für Dapagliflozin als *Add-on*-Therapie mit Sitagliptin (mit oder ohne Metformin) im Vergleich zu Placebo -2,22 kg. In Woche 102 betrug die Differenz für Dapagliflozin als *Add-on*-Therapie mit Metformin im Vergleich zu Placebo -2,14 kg bzw. als *Add-on*-Therapie mit Insulin im Vergleich zu Placebo -2,88 kg.

Dapagliflozin als *Add-on*-Therapie mit Metformin führte im Vergleich zu Glipizid nach 52 Wochen in einer aktiv kontrollierten Nicht-Unterlegenheitsstudie zu einer statistisch signifikanten Abnahme an Körpergewicht von -4,65 kg ( $p < 0,0001$ , Tabelle 3), was über den Zeitraum von 104 und 208 Wochen (-5,06 kg bzw. -4,38 kg) aufrechterhalten wurde.

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

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

#### *Kardiovaskuläre Sicherheit*

Es wurde eine Metaanalyse bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse im Rahmen des klinischen Studienprogramms durchgeführt. Im klinischen Studienprogramm hatten 34,4 % der Personen zum Ausgangszeitpunkt eine kardiovaskuläre Erkrankung in der Vorgeschichte (ausgenommen Hypertonie) und 67,9 % hatten eine Hypertonie. Kardiovaskuläre Episoden wurden von einem unabhängigen Bewertungsausschuss beurteilt. Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: kardiovaskulärer Tod, Schlaganfall, Myokardinfarkt (MI) oder Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris. Primäre Ereignisse traten mit einer Rate von 1,62 % pro Patientenjahr bei den mit Dapagliflozin behandelten Personen und von 2,06 % pro Patientenjahr bei den mit Komparator behandelten Personen auf. Der Risikoquotient beim Vergleich von Dapagliflozin mit dem Komparator betrug 0,79 (95 % Konfidenzintervall [KI]: 0,58; 1,07), was darauf hinweist, dass die Behandlung mit Edistride in dieser Analyse nicht mit einem Anstieg des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus verbunden ist. Kardiovaskulärer Tod, MI und Schlaganfall wurden mit einem Risikoquotienten von 0,77 (95 % KI: 0,54; 1,10) beobachtet.

### Patienten mit Nierenfunktionsstörung

*Moderate Nierenfunktionsstörung (eGFR  $\geq 30$  bis  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)*

Die Wirksamkeit von Dapagliflozin wurde auch separat in einer Studie mit Diabetes-Patienten mit moderater Niereninsuffizienz (252 Personen mit einer mittleren eGFR von 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) bewertet. Die mittlere Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert betrug -0,44 % und -0,33 % für Dapagliflozin 10 mg bzw. Placebo nach 24 Wochen.

### Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\geq 9$ %

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

### Kinder und Jugendliche

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

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Nach oraler Gabe wurde Dapagliflozin schnell und gut resorbiert. Die maximalen Plasmakonzentrationen ( $C_{\max}$ ) von Dapagliflozin wurden üblicherweise innerhalb von 2 Stunden nach Gabe im nüchternen Zustand erreicht. Nach einmal täglicher Gabe von Dosen von 10 mg Dapagliflozin betragen die geometrischen Mittel der  $C_{\max}$ - und  $AUC_{\tau}$ -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 Edistride 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 [<sup>14</sup>C]-Dapagliflozin wurden 96 % wiedergefunden, 75 % im Urin und 21 % in den Fäzes. In den Fäzes wurden etwa 15 % der Dosis als unveränderter Wirkstoff ausgeschieden.

### Linearität

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

### Besondere Patientengruppen

#### Nierenfunktionsstörungen

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

#### Leberfunktionsstörungen

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

#### Ältere Patienten ( $\geq 65$ Jahre)

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

#### Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

#### Geschlecht

Es wurde abgeschätzt, dass die mittlere Dapagliflozin-AUC<sub>ss</sub> 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  $\geq 15$ -fachen der maximal empfohlenen Dosis für den Menschen. Diese Befunde waren verbunden mit dosisabhängigen Erhöhungen des Nierengewichts und einer makroskopischen Nierenvergrößerung, die über alle Dosen hinweg beobachtet wurden. Die bei Jungtieren beobachteten Dilatationen des Nierenbeckens und der Nierentubuli waren innerhalb der etwa 1-monatigen Genesungsperiode nicht vollständig reversibel.

In einer separaten Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung erhielten trächtige Ratten ab Tag 6 der Tragzeit bis Tag 21 nach der Geburt Dosierungen, und die Welpen wurden der Substanz indirekt *in utero* und während der Stillzeit ausgesetzt. (Es wurde eine Satellitenstudie durchgeführt, um die Dapagliflozin-Expositionen in der Milch und in den Welpen zu bewerten.) Eine erhöhte Inzidenz oder Schwere von Dilatationen des Nierenbeckens wurde bei den erwachsenen Nachkommen der behandelten Muttertiere beobachtet, allerdings nur bei der höchsten getesteten Dosis (die damit verbundenen Dapagliflozin-Expositionen bei Muttertier und Welpen betragen das 1415-Fache bzw. 137-Fache der Humanwerte bei der maximal empfohlenen Dosis für den Menschen). Eine zusätzliche Entwicklungstoxizität beschränkte sich auf eine dosisabhängige Gewichtsabnahme der Welpen und wurde nur bei einer Dosis von  $\geq 15$  mg/kg/Tag beobachtet (in Verbindung mit Welpen-Expositionen entsprechend dem  $\geq 29$ -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 embryolethal 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 (E470b)

#### Filmüberzug

Poly(vinylalkohol) (E1203)

Titandioxid (E171)

Macrogol 3350

Talkum (E553b)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

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

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Schweden

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

### Edistride 5 mg Filmtabletten

EU/1/15/1052/001 14 Filmtabletten  
EU/1/15/1052/002 28 Filmtabletten  
EU/1/15/1052/003 98 Filmtabletten  
EU/1/15/1052/004 30x1 (Einzeldosis) Filmtabletten  
EU/1/15/1052/005 90x1 (Einzeldosis) Filmtabletten

### Edistride 10 mg Filmtabletten

EU/1/15/1052/006 14 Filmtabletten  
EU/1/15/1052/007 28 Filmtabletten  
EU/1/15/1052/008 98 Filmtabletten  
EU/1/15/1052/009 30x1 (Einzeldosis) Filmtabletten  
EU/1/15/1052/010 90x1 (Einzeldosis) Filmtabletten

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

09. November 2015

## 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 GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Deutschland

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

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Contrada Fontana del Ceraso  
IT-03012 Anagni (FR)  
Italien

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**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten 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 führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargestellten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschluss 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

Edistride 5 mg Filmtabletten  
Dapagliflozin

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) 1 H<sub>2</sub>O entsprechend 5 mg Dapagliflozin

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

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/1/15/1052/001 14 Filmtabletten  
EU/1/15/1052/002 28 Filmtabletten  
EU/1/15/1052/003 98 Filmtabletten  
EU/1/15/1052/004 30x1 Filmtabletten  
EU/1/15/1052/005 90x1 Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

edistride 5 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON 10 mg

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Edistride 10 mg Filmtabletten  
Dapagliflozin

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) 1 H<sub>2</sub>O entsprechend 10 mg Dapagliflozin

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

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/1/15/1052/006 14 Filmtabletten  
EU/1/15/1052/007 28 Filmtabletten  
EU/1/15/1052/008 98 Filmtabletten  
EU/1/15/1052/009 30x1 Filmtabletten  
EU/1/15/1052/010 90x1 Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

edistride 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 5 mg**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Edistride 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**

**PERFORIERTE BLISTERPACKUNGEN ZUR ABGABE VON EINZELDOSEN 10 mg**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Edistride 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 5 mg**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Edistride 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

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**NICHT-PERFORIERTE KALENDERBLISTERPACKUNGEN 10 mg**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Edistride 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

### Edistride 5 mg Filmtabletten Edistride 10 mg Filmtabletten Dapagliflozin

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

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

#### 1. Was ist Edistride und wofür wird es angewendet?

Edistride enthält den Wirkstoff Dapagliflozin. Es gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die man „orale Antidiabetika“ nennt.

- Dies sind Arzneimittel, die bei Diabetes eingenommen werden.
- Sie wirken, indem sie die Menge an Zucker (Glucose) in Ihrem Blut senken.

Edistride wird bei der Art der Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus), die als „Typ-2-Diabetes mellitus“ bezeichnet wird, bei erwachsenen Patienten (im Alter von 18 Jahren und älter) angewendet. „Typ-2-Diabetes mellitus“ ist die Art des Diabetes, die üblicherweise erst beginnt, wenn man älter ist. Wenn Sie Typ-2-Diabetes haben, produziert Ihre Bauchspeicheldrüse nicht genug Insulin oder Ihr Körper kann das von ihr produzierte Insulin nicht richtig einsetzen. Dies führt zu einem hohen Zuckerspiegel in Ihrem Blut. Edistride wirkt, indem es überschüssigen Zucker mit dem Urin aus Ihrem Körper entfernt.

- Edistride wird angewendet, wenn Ihre Diabetes-Erkrankung nicht mit anderen Arzneimitteln gegen Diabetes, Ernährung und Bewegung kontrolliert werden kann.
- Ihr Arzt kann Ihnen Edistride allein verordnen, wenn Sie eine Unverträglichkeit gegen Metformin haben, oder zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes. Das kann ein weiteres Arzneimittel zum Einnehmen sein und/oder Insulin, das als Injektion angewendet wird.

Es ist wichtig, dass Sie den Empfehlungen Ihres Arztes, Apothekers oder des medizinischen Fachpersonals hinsichtlich Ernährung und Bewegung weiterhin folgen.

## 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Edistride beachten?

### **Edistride darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Dapagliflozin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Edistride einnehmen und während der Behandlung:

- 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.
- wenn Sie Folgendes an sich wahrnehmen, wenden Sie sich umgehend an einen Arzt oder das nächstgelegene Krankenhaus: Rascher Gewichtsverlust, 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. Diese Symptome könnten Anzeichen für eine „diabetische Ketoazidose“ sein – eine Komplikation, die Sie bei Diabetes bekommen können wegen einer erhöhten „Ketonkörper“-Konzentration in Ihrem Urin oder Blut, die in Laboruntersuchungen 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 eine Nierenfunktionsstörung haben – Ihr Arzt verordnet Ihnen dann möglicherweise ein anderes Arzneimittel.
- wenn Sie eine Leberfunktionsstörung haben – Ihr Arzt verordnet Ihnen dann möglicherweise eine niedrigere Anfangsdosis.
- wenn Sie eine schwere Herzerkrankung in der Vorgeschichte haben oder wenn Sie einen Schlaganfall hatten.
- wenn Sie mit Arzneimitteln zur Blutdrucksenkung (Antihypertensiva) behandelt werden und einen zu niedrigen Blutdruck (Hypotonie) in der Vorgeschichte haben. Weitere Informationen finden Sie unten im Abschnitt **Einnahme von Edistride 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 am Anfang von Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ aufgeführt. Informieren Sie Ihren Arzt, bevor Sie mit der Einnahme von Edistride 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 Edistride so lange zu unterbrechen, bis Sie sich erholt haben.
- wenn Sie häufig an Harnwegsinfektionen leiden.
- wenn Sie 75 Jahre oder älter sind, sollten Sie nicht mit der Einnahme von Edistride beginnen.
- wenn Sie ein anderes Arzneimittel gegen Diabetes einnehmen, das „Pioglitazon“ enthält, sollten Sie nicht mit der Einnahme von Edistride beginnen.
- wenn Sie eine Erhöhung der Anzahl roter Blutkörperchen im Blut haben, festgestellt in Laboruntersuchungen.

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

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

### **Nierenfunktion**

Ihre Nieren sollten untersucht werden, bevor und während Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

### **Zucker im Harn**

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

### **Kinder und Jugendliche**

Edistride wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen, da es bei diesen Patienten nicht untersucht wurde.

### **Einnahme/Anwendung von Edistride 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). Ihr Arzt rät Ihnen möglicherweise, Edistride nicht mehr einzunehmen. Mögliche Anzeichen dafür, dass der Körper zu viel Flüssigkeit verliert, sind am Anfang des Abschnitts 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ aufgeführt.
- 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).

### **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 Edistride nicht an, wenn Sie stillen. Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in die Muttermilch übergeht.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Edistride 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 Edistride schwindelig fühlen.

### **Edistride enthält Lactose**

Edistride 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 Edistride 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 Edistride möglicherweise zusammen mit anderen Arzneimitteln, um die Zuckermenge in Ihrem Blut zu senken. Dabei kann es sich um Arzneimittel zum Einnehmen handeln oder um Insulin, das als Injektion angewendet wird. 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**

Um Ihre Diabetes-Erkrankung zu kontrollieren, müssen Sie auch während der Einnahme dieses Arzneimittels weiterhin auf Ihre Ernährung und Bewegung achten. Daher ist es wichtig, dass Sie den Empfehlungen Ihres Arztes, Apothekers oder des medizinischen Fachpersonals bezüglich Ernährung und Bewegung folgen. Insbesondere sollten Sie, wenn Sie eine Diabetesdiät zur Gewichtskontrolle einhalten, diese auch während der Einnahme von Edistride weiterhin fortsetzen.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Edistride eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie mehr Edistride-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 Edistride 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 Edistride, 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 Edistride ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Edistride abbrechen**

Brechen Sie die Einnahme von Edistride nicht ab, ohne zuerst mit Ihrem Arzt zu sprechen. Ohne dieses Arzneimittel kann Ihr Blutzucker ansteigen.

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.

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

- Verlust von zu viel Körperflüssigkeit (Dehydratisierung), gelegentlich beobachtet.

Dies sind Anzeichen einer Dehydratisierung:

- sehr trockener oder klebriger Mund, starkes Durstgefühl
- starke Schläfrigkeit oder Müdigkeit
- geringe oder keine Urinausscheidung
- schneller Herzschlag.

- Harnwegsinfektion, häufig beobachtet.

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

- Diabetische Ketoazidose, selten beobachtet (kann 1 bis 10 Behandelte von 10.000) betreffen.

Die Anzeichen einer diabetischen Ketoazidose sind (siehe auch Abschnitt 2 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen):

- erhöhte „Ketonkörper“-Konzentrationen in Ihrem Urin oder Blut
- rascher Gewichtsverlust
- 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.

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

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

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Zu niedrige Blutzuckerspiegel (Hypoglykämie) – bei Anwendung dieses Arzneimittels zusammen mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin

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 Edistride:**

Häufig (kann 1 bis 10 Behandelte von 100 betreffen)

- 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)

- Veränderungen der Menge der roten Blutkörperchen im Blut (im Rahmen von Laboruntersuchungen festgestellt)
- Schwindel

Gelegentlich (kann 1 bis 10 Behandelte von 1.000 betreffen)

- Durst
- Verstopfung
- Aufwachen in der Nacht wegen Harndrangs
- Mundtrockenheit
- Gewichtsabnahme
- Veränderungen im Rahmen von Laboruntersuchungen des Blutes (zum Beispiel Kreatinin oder Harnstoff)
- Verminderung der Nierenfunktion

### **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 Edistride 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 Edistride enthält**

- Der Wirkstoff ist Dapagliflozin.  
Jede Edistride-5-mg-Filmtablette (Tablette) enthält Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) 1 H<sub>2</sub>O, entsprechend 5 mg Dapagliflozin.  
Jede Edistride-10-mg-Filmtablette (Tablette) enthält Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) 1 H<sub>2</sub>O, entsprechend 10 mg Dapagliflozin.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
  - Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose (E460i), Lactose (siehe Abschnitt 2 „Edistride enthält Lactose“), Crospovidon (E1202), Siliciumdioxid (E551), Magnesiumstearat (E470b).
  - Filmüberzug: Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E171), Macrogol 3350, Talkum (E553b), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172).

#### **Wie Edistride aussieht und Inhalt der Packung**

- Edistride 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.
- Edistride 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.

Edistride 5 mg Tabletten und Edistride 10 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.

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

**Pharmazeutischer Unternehmer**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Schweden

**Hersteller**

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Deutschland

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

Bristol-Myers Squibb Company  
Contrada Fontana del Ceraso  
IT-03012 Anagni (FR)  
Italien

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

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Danmark**

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

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Deutschland**  
AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 41 03 7080

**Eesti**  
AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

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

**España**  
Laboratorios Dr. Esteve, S.A.  
Tel: +34 93 446 60 00

Laboratorio Tau, S. A.  
Tel: +34 91 301 91 00

**France**  
AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

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

**Ireland**  
AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd  
Tel: +353 1609 7100

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**  
AstraZeneca S.p.A.  
Tel: +39 02 9801 1

**Κύπρος**  
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**  
SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Nederland**  
AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**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

**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**  
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.

**Anhang IV**  
**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Inhibitoren des Natrium-Glukose-Cotransporters 2 (SGLT2-Inhibitoren) werden zusammen mit Diät und körperlicher Bewegung bei Patienten mit Diabetes Typ 2 entweder alleine oder in Kombination mit anderen Antidiabetika angewendet.

Im März 2016 wurde die EMA vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Canagliflozin über einen etwa zweifachen Anstieg von Amputation in den unteren Gliedmaßen bei mit Canagliflozin behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo informiert; dieser Anstieg wurde in der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gesponserten laufenden Studie CANVAS zu kardiovaskulären Ereignissen beobachtet. Darüber hinaus zeigte eine Analyse der laufenden Studie CANVAS-R zu renalen Ereignissen mit einer ähnlichen Population wie CANVAS ein numerisches Ungleichgewicht in Bezug auf Amputationsereignisse.

Zusätzlich zu den von der EMA erhaltenen Informationen empfahl das unabhängige Datenüberwachungskomitee (Independent Data Monitoring Committee, IDMC) für die Studien CANVAS und CANVAS-R, das Zugang zu allen unverblindeten kardiovaskulären Ergebnissen und Sicherheitsdaten hat, die Studie fortzusetzen, Maßnahmen zur Minimierung dieses potenziellen Risikos zu ergreifen und die Teilnehmer angemessen über dieses Risiko aufzuklären.

Die Europäische Kommission leitete am 15. April 2016 ein Verfahren gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 ein; der PRAC wurde aufgefordert, die Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Canagliflozin enthaltenden Arzneimitteln zu bewerten, zu beurteilen, ob dies ein Problem einer gesamten Klasse ist, und bis zum 31. März 2017 eine Empfehlung auszugeben, ob die entsprechenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollten und ob provisorische Maßnahmen erforderlich sind, um die sichere und wirksame Anwendung dieser Arzneimittel sicherzustellen.

Eine direkte Mitteilung an das medizinische Fachpersonal (DHPC) wurde am 2. Mai 2016 in Umlauf gebracht, um Angehörige der Gesundheitsberufe darüber zu informieren, dass in einer klinischen Prüfung zu Canagliflozin ein um das Zweifache erhöhter Anstieg von Amputationen in den unteren Gliedmaßen (vor allem des Zehs) beobachtet wurde; darüber hinaus wurde der Bedarf, Patienten über die Wichtigkeit einer präventiven Fußpflege zu informieren, betont. Die Mitteilung bat Angehörige der Gesundheitsberufe zudem, ein Beenden der Behandlung bei Patienten in Erwägung zu ziehen, bei denen einer Amputation vorangehende Ereignisse auftreten.

Außerdem war der PRAC der Auffassung, dass ein Klasseneffekt nicht ausgeschlossen werden kann, da alle SGLT2-Inhibitoren den gleichen Wirkmechanismus haben, der potenzielle Mechanismus, der zu einem erhöhten Amputationsrisiko führt, unbekannt ist und eine zugrunde liegende, nur für Canagliflozin enthaltende Arzneimittel spezifische Ursache bisher nicht identifiziert werden konnte. Daher forderte die Europäische Kommission am 6. Juli 2016 eine Ausweitung des aktuellen Verfahrens auf alle zugelassenen Arzneimittel der Klasse der SGLT2-Inhibitoren.

## **Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC**

Unter Berücksichtigung aller verfügbaren Daten war der PRAC der Ansicht, dass die zunehmenden Daten zu Amputationen in den Studien CANVAS und CANVAS-R ein erhöhtes Amputationsrisiko für Canagliflozin bestätigen; es ist unwahrscheinlich, dass der Unterschied beim Amputationsrisiko, der unter Canagliflozin im Vergleich zu Placebo beobachtet wurde, ein Zufallsbefund ist. Der PRAC war auch der Auffassung, dass Daten zu Amputationsereignissen aus klinischen Prüfungen und der Überwachung nach der Zulassung für Dapagliflozin und Empagliflozin enthaltende Arzneimittel

entweder nicht in gleichem Ausmaß wie für Canagliflozin enthaltende Arzneimittel verfügbar sind oder hier einige Beschränkungen bei der Datenerfassung vorliegen.

Der PRAC war zudem der Ansicht, dass es derzeit nicht möglich ist, eine zugrunde liegende Ursache für die beobachteten Ungleichgewichte beim Amputationsrisiko zu identifizieren, die spezifisch auf Canagliflozin enthaltende Arzneimittel zurückzuführen wäre und nicht auf andere Arzneimittel dieser Klasse. Alle Mitglieder der Arzneimittelklasse haben den gleichen Wirkmechanismus und es gibt keinen bestätigten zugrunde liegenden Mechanismus, der für Canagliflozin spezifisch ist. Der Wirkmechanismus, der es zuliebe zu verstehen, welche Patienten einem erhöhten Risiko unterliegen, ist daher noch unklar.

Der PRAC stellte fest, dass ein erhöhtes Amputationsrisiko bisher nur unter Canagliflozin festgestellt wurde. Jedoch läuft noch eine großangelegte kardiovaskuläre Ergebnisstudie (DECLARE) zu Dapagliflozin und in der abgeschlossenen großangelegten kardiovaskulären Ergebnisstudie zu Empagliflozin (EMPA-REG) wurden Amputationsereignisse nicht systematisch erfasst. Somit ist es derzeit nicht möglich zu ermitteln, ob ein erhöhtes Amputationsrisiko ein Klasseneffekt ist oder nicht.

Daher gelangte der PRAC unter Berücksichtigung aller eingereichten Daten angesichts der oben genannte Punkte zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der oben aufgeführten Arzneimittel weiterhin positiv ist, war jedoch der Auffassung, dass Änderungen an den Produktinformationen aller zugelassenen SGLT2-Inhibitoren, d. h. das Hinzufügen von Informationen zum Risiko für Amputationen in den unteren Gliedmaßen, sowie zusätzliche im Risikomanagementplan dargelegte Pharmakovigilanzaktivitäten gerechtfertigt sind. Die Studien CANVAS und CANVAS-R sowie die Studien CREDENCE und DECLARE werden planmäßig 2017 bzw. 2020 abgeschlossen. Eine abschließende Analyse dieser Studien nach Entblindung wird weitere Informationen zum Nutzen-Risiko-Verhältnis von SGLT2-Inhibitoren liefern, insbesondere zum Risiko für Amputationen in den unteren Gliedmaßen.

### **Begründung für die Empfehlung des PRAC**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC berücksichtigte das Verfahren nach Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 für die in Anhang A aufgeführten Arzneimittel.
- Der PRAC überprüfte alle von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereichten Daten in Bezug auf das Risiko für Amputationen in den unteren Gliedmaßen bei Patienten in Behandlung mit Inhibitoren des Natrium-Glukose-Cotransporters 2 (SGLT2-Inhibitoren) gegen Diabetes mellitus Typ 2.
- Der PRAC war der Auffassung, dass die verfügbaren Daten zu Amputationen in den Studien CANVAS und CANVAS-R bestätigen, dass die Behandlung mit Canagliflozin zu einem erhöhten Risiko für Amputationen in den unteren Gliedmaßen, vor allem des Zehs, beitragen kann.
- Der PRAC war auch der Meinung, dass ein Wirkmechanismus, der es zuliebe zu verstehen, welche Patienten einem erhöhten Risiko unterliegen, noch unklar ist.
- Der PRAC war der Ansicht, dass es derzeit nicht möglich ist, eine zugrunde liegende Ursache für die beobachteten Ungleichgewichte beim Amputationsrisiko zu identifizieren, die spezifisch auf Canagliflozin enthaltende Arzneimittel zurückzuführen wäre und nicht auf andere Arzneimittel dieser Klasse.

- Der PRAC stellte fest, dass Daten zu Amputationsereignissen aus klinischen Prüfungen und der Überwachung nach der Zulassung für Dapagliflozin und Empagliflozin enthaltende Arzneimittel entweder nicht in gleichem Ausmaß wie für Canagliflozin enthaltende Arzneimittel verfügbar sind oder hier einige Beschränkungen bei der Datenerfassung dieser Ereignisse vorliegen.
- Der PRAC war daher der Auffassung, dass das Risiko einen möglichen Klasseneffekt darstellt.
- Da keine spezifischen Risikofaktoren identifiziert werden konnten, abgesehen von allgemeinen potenziell zu den Ereignissen beitragenden Amputationsrisikofaktoren, empfahl der PRAC, dass Patienten über eine präventive Routinefußpflege und eine angemessene Hydrierung als allgemeine Ratschläge zur Vorbeugung von Amputationen aufgeklärt werden sollten.
- Der PRAC war daher der Ansicht, dass das Risiko für Amputationen in den unteren Gliedmaßen in die Produktinformationen aller in Anhang A aufgelisteten Arzneimittel zusammen mit einem Warnhinweis für Angehörige der Gesundheitsberufe und Patienten in Bezug auf die Wichtigkeit einer präventiven Routinefußpflege aufgenommen werden sollte. Der Warnhinweis für Canagliflozin beinhaltet auch die Information, dass bei Patienten, bei denen einer Amputation vorangehende Ereignisse auftreten, ein Beenden der Behandlung in Erwägung gezogen werden sollte. Bei Canagliflozin wurden Amputationen in den unteren Gliedmaßen (vor allem des Zehs) auch als unerwünschte Arzneimittelwirkung in die Produktinformationen aufgenommen.
- Der PRAC war zudem der Ansicht, dass zusätzliche Informationen zu Amputationsereignissen mithilfe von entsprechenden Prüfbögen für klinische Prüfungen, Nachbeobachtungsfragebögen für Fälle nach der Markteinführung, der Nutzung von Listen häufiger bevorzugter Bezeichnungen (PT) des MedDRA für einer Amputation vorangehende Ereignisse und einer geeigneten Metaanalyse großangelegter Studien, einschließlich Studien zu kardiovaskulären Ergebnissen, erfasst werden sollten. Alle Risikomanagementpläne sollten entsprechend über eine angemessene Änderung, die bis spätestens einen Monat nach dem Beschluss der Europäischen Kommission einzureichen ist, aktualisiert werden –

gelangte der PRAC zu der Schlussfolgerung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der SGLT2-Inhibitoren enthaltenden Arzneimittel, die in Anhang A aufgeführt sind, vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen an den Produktinformationen und zusätzlichen Pharmakovigilanzaktivitäten, die im Risikomanagementplan dargelegt werden sollten, weiterhin positiv ist.

Der PRAC empfahl daher, dass die Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen für alle in Anhang A genannten Arzneimittel, für die die Änderungen der entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage in Anhang III der Empfehlung des PRAC dargelegt sind, gerechtfertigt ist.

### **Gutachten des CHMP**

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der CHMP den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung für die Empfehlung des PRAC zu.

### **Gesamtschlussfolgerung**

Im Ergebnis erachtet der CHMP das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance und Synjardy vorbehaltlich der oben genannten Änderungen der Produktinformation weiterhin als positiv.

Daher empfiehlt der CHMP die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance und Synjardy.