

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

Xigduo 5 mg/850 mg Filmtabletten
Xigduo 5 mg/1000 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Xigduo 5 mg/850 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) 1 H₂O, entsprechend 5 mg Dapagliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid.

Xigduo 5 mg/1000 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) 1 H₂O, entsprechend 5 mg Dapagliflozin und 1000 mg Metforminhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Xigduo 5 mg/850 mg Filmtabletten

Braune, bikonvexe, 9,5 x 20 mm große, ovale Filmtabletten mit der Prägung „5/850“ auf der einen und der Prägung „1067“ auf der anderen Seite.

Xigduo 5 mg/1000 mg Filmtabletten

Gelbe, bikonvexe, 10,5 x 21,5 mm große, ovale Filmtabletten mit der Prägung „5/1000“ auf der einen und der Prägung „1069“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Xigduo ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus indiziert, als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle:

- bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert wird
- in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert wird (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich verfügbarer Daten zu verschiedenen Kombinationen)
- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene mit normaler Nierenfunktion (GFR \geq 90 ml/min)

Für Patienten, deren Blutzucker mit einer Metformin-Monotherapie oder mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, einschließlich Insulin, unzureichend kontrolliert wird

Die empfohlene Dosis beträgt eine Tablette zweimal täglich. Jede Tablette enthält eine fixe Dosis von Dapagliflozin und Metformin (siehe Abschnitt 2). Patienten, die mit Metformin allein oder in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, einschließlich Insulin, unzureichend kontrolliert sind, sollten eine Tagesgesamtdosis von Xigduo erhalten, die 10 mg Dapagliflozin entspricht, zuzüglich der Tagesgesamtdosis von Metformin oder der Dosis, die der therapeutisch angemessenen Dosis am nächsten kommt, die bereits eingenommen wird. Wenn Xigduo in Kombination mit Insulin oder einem insulinotropen Wirkstoff, wie einem Sulfonylharnstoff, angewendet wird, kann eine niedrigere Dosis des Insulins oder des Sulfonylharnstoffs in Erwägung gezogen werden, um das Risiko für eine Hypoglykämie zu senken (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Für Patienten, die von separaten Dapagliflozin- und Metformin-Tabletten umgestellt werden

Patienten, die von separaten Tabletten mit Dapagliflozin (Tagesgesamtdosis 10 mg) und Metformin auf Xigduo umgestellt werden, sollten die gleiche Tagesdosis von Dapagliflozin und Metformin erhalten, die sie bereits einnehmen bzw. die Metformin-Dosis, die der therapeutisch angemessenen am nächsten kommt.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichten Nierenfunktionsstörungen, GFR 60-89 ml/min, wird keine Dosisanpassung empfohlen. Die tägliche Maximaldosis beträgt 3000 mg Metformin und sollte vorzugsweise in 2-3 Tagesdosen aufgeteilt werden. Eine Dosisreduktion sollte jedoch in Relation zur abnehmenden Nierenfunktion in Betracht gezogen werden. Falls keine angemessene Stärke von Xigduo erhältlich ist, sollten statt der Fixdosiskombination die Einzelsubstanzen angewendet werden.

Vor Beginn der Behandlung mit metforminhaltigen Arzneimitteln und danach mindestens einmal jährlich sollte die GFR ermittelt werden. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer weiteren Progression der Nierenfunktionsstörung und bei älteren Patienten sollte die Nierenfunktion häufiger, z. B. alle 3-6 Monate, kontrolliert werden.

Xigduo wird bei Patienten mit einer GFR $<$ 60 ml/min nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Wirksamkeit von Dapagliflozin ist von der Nierenfunktion abhängig, und die Wirksamkeit ist bei Patienten mit moderater Nierenfunktionsstörung reduziert und bleibt wahrscheinlich bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung aus.

Leberfunktionsstörungen

Dieses Arzneimittel darf nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Da Metformin teilweise über die Nieren ausgeschieden wird und weil ältere Patienten eher eine verminderte Nierenfunktion haben, muss dieses Arzneimittel mit zunehmendem Alter mit Vorsicht angewendet werden. Eine Überwachung der Nierenfunktion ist notwendig, insbesondere bei älteren Patienten, um einer Metformin-assoziierten Laktatazidose vorzubeugen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Das Risiko für einen Volumenmangel unter Dapagliflozin sollte ebenfalls beachtet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Aufgrund der begrenzten Therapieerfahrung mit Dapagliflozin bei Patienten im Alter von 75 Jahren und älter wird ein Therapiebeginn bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Xigduo sollte zweimal täglich mit einer Mahlzeit gegeben werden, um die mit Metformin verbundenen gastrointestinalen Nebenwirkungen zu vermindern.

4.3 Gegenanzeigen

Xigduo ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- jeder Art von akuter metabolischer Azidose (z. B. Laktatazidose, diabetische Ketoazidose);
- diabetischem Präkoma;
- schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2);
- akuten Erkrankungen, die potenziell die Nierenfunktion beeinflussen können, wie:
 - Dehydratation,
 - schwere Infektion,
 - Schock;
- einer akuten oder chronischen Erkrankung, die zu einer Gewebehypoxie führen kann, wie:
 - Herz- oder Lungeninsuffizienz,
 - kürzlich erlittener Myokardinfarkt,
 - Schock;
- Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2);
- akuter Alkoholvergiftung, Alkoholismus (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

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

Laktatazidose

Laktatazidose, eine sehr seltene, aber schwerwiegende metabolische Komplikation, tritt am häufigsten bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion oder kardiorespiratorischer Erkrankung oder Sepsis auf. Bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion kommt es zur Kumulation von Metformin, die das Risiko einer Laktatazidose erhöht.

In Fällen von Dehydratation (schwerer Diarrhö oder Erbrechen, Fieber oder verminderter Flüssigkeitsaufnahme) sollte Xigduo vorübergehend abgesetzt und möglichst Kontakt mit einem Arzt aufgenommen werden.

Eine Behandlung mit Arzneimitteln, die die Nierenfunktion akut beeinträchtigen können (wie z. B. Antihypertonika, Diuretika und NSARs) sollte bei mit Metformin behandelten Patienten mit Vorsicht eingeleitet werden. Weitere Risikofaktoren für eine Laktatazidose sind übermäßiger Alkoholkonsum, Leberfunktionsstörung, schlecht eingestellter Diabetes, Ketose, langes Fasten und alle mit Hypoxie assoziierten Erkrankungen sowie die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die eine Laktatazidose verursachen können (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Patienten und/oder ihre Betreuer sollten auf das Risiko einer Laktatazidose hingewiesen werden. Eine Laktatazidose ist gekennzeichnet durch azidotische Dyspnoe, Abdominalschmerzen, Muskelkrämpfe, Asthenie und Hypothermie, gefolgt von Koma. Bei vermuteten Symptomen muss der Patient die Einnahme von Xigduo beenden und umgehend einen Arzt aufsuchen. Diagnostische Laborwerte sind ein verringerter pH-Wert des Blutes ($< 7,35$), erhöhte Laktatplasmaspiegel (> 5 mmol/l) sowie eine Erhöhung der Anionenlücke und des Laktat/Pyruvat-Quotienten.

Nierenfunktion

Die Wirksamkeit von Dapagliflozin, einem Bestandteil dieses Arzneimittels, ist von der Nierenfunktion abhängig. Die Wirksamkeit ist bei Patienten mit moderater Nierenfunktionsstörung reduziert und bleibt wahrscheinlich bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung aus. Daher wird dieses Arzneimittel bei Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen (Patienten mit einer GFR < 60 ml/min) (siehe Abschnitt 4.2).

Metformin wird über die Nieren ausgeschieden, und eine moderate bis schwere Niereninsuffizienz erhöht das Risiko für eine Laktatazidose (siehe Abschnitt 4.4).

Die Nierenfunktion sollte überprüft werden:

- Vor Beginn der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen (siehe Abschnitte 4.2, 4.8, 5.1 und 5.2).
- Mindestens 2- bis 4-mal pro Jahr, wenn sich die Nierenfunktion mit entsprechenden GFR-Werten einer moderaten Nierenfunktionsstörung nähert sowie bei älteren Patienten.
- Vor Beginn einer gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die die Nierenfunktion beeinträchtigen können, und danach in regelmäßigen Abständen.
- Wenn die Nierenfunktion bis unter eine GFR < 60 ml/min fällt, sollte die Behandlung abgebrochen werden.
- Metformin darf bei Patienten mit einer GFR < 30 ml/min nicht angewendet und sollte in Situationen, die die Nierenfunktion verändern, vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei älteren Patienten ist eine verminderte Nierenfunktion häufig und asymptomatisch. Besondere Vorsicht ist in Situationen geboten, in denen die Nierenfunktion beeinträchtigt werden kann, z. B. bei Beginn einer antihypertensiven oder diuretischen Therapie oder zu Beginn einer Behandlung mit einem NSAR.

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 Blutdrucksenkung (siehe Abschnitt 5.1), die bei Patienten mit hohem Blutzuckerspiegel ausgeprägter sein kann.

Dieses Arzneimittel 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 bei Patienten mit bekannter

kardiovaskulärer Erkrankung, Patienten, die eine antihypertensive Behandlung erhalten mit einer Hypotonie in der Vorgeschichte, oder ältere Patienten.

Bei Patienten, die dieses Arzneimittel 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 diesem Arzneimittel empfohlen, bis der Volumenmangel korrigiert worden ist (siehe Abschnitt 4.8).

Diabetische Ketoazidose

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

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

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

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

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

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

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

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

Harnwegsinfektionen

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

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

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

Bei älteren Patienten kann das Risiko für einen Volumenmangel erhöht und eine Behandlung mit Diuretika wahrscheinlicher sein. Bei Personen im Alter von ≥ 65 Jahren hatte ein größerer Anteil der 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 Xigduo 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 dieses Arzneimittels 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 dieses Arzneimittel einnehmen, positiv aus.

Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel

Die intravasculäre Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel kann zu einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie führen. Dies kann eine Metformin-Kumulation zur Folge haben und das Risiko einer Laktatazidose erhöhen. Die Behandlung mit Xigduo muss im Vorfeld oder zum Zeitpunkt des bildgebenden Verfahrens unterbrochen werden und darf frühestens 48 Stunden danach und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Chirurgische Eingriffe

Xigduo muss zur Zeit einer Operation unter Allgemein-, Spinal- oder Epiduralanästhesie abgesetzt werden. Die Therapie darf nicht früher als 48 Stunden nach der Operation oder nach Wiederaufnahme der oralen Ernährung und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat.

Veränderung des klinischen Status von Patienten mit zuvor kontrolliertem Typ-2-Diabetes

Da dieses Arzneimittel Metformin enthält, sollte ein damit zuvor gut kontrollierter Typ-2-Diabetes-Patient, der abnorme Laborwerte oder klinische Erkrankungen (insbesondere unklare und schlecht zu definierende Erkrankungen) entwickelt, umgehend auf eine Ketoazidose oder Laktatazidose hin untersucht werden. Die Bewertung sollte Serum-Elektrolyte und Ketone, Blutzucker und, falls indiziert, pH-Wert des Blutes, Laktat-, Pyruvat- und Metformin-Spiegel umfassen. Sollte eine Azidose in irgendeiner Form auftreten, muss die Behandlung sofort abgesetzt werden und andere geeignete Korrekturmaßnahmen müssen ergriffen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosen von Dapagliflozin und Metformin veränderte bei gesunden Personen weder die Pharmakokinetik von Dapagliflozin noch die von Metformin wesentlich.

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Xigduo durchgeführt. Die folgenden Aussagen geben die für die einzelnen Wirkstoffe verfügbaren Informationen wieder.

Dapagliflozin

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Diuretika

Dieses Arzneimittel kann den diuretischen Effekt von Thiazid- und Schleifendiuretika verstärken und das Risiko für eine Dehydratation 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 dieses Arzneimittel die metabolische Clearance von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln verändert, die über diese Enzyme metabolisiert werden.

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Dapagliflozin

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit gesunden Probanden, in denen hauptsächlich ein Einzeldosis-Design angewendet wurde, deuten darauf hin, dass die Pharmakokinetik von Dapagliflozin durch 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 wirkstoffmetabolisierender 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 Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit gesunden Probanden, in denen hauptsächlich ein Einzeldosis-Design angewendet wurde, veränderte Dapagliflozin nicht die Pharmakokinetik von 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.

Metformin

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

Kationische Substanzen, die durch tubuläre Sekretion ausgeschieden werden (z. B. Cimetidin), können durch Konkurrenz um gemeinsame renale tubuläre Transportsysteme mit Metformin interagieren. Eine an sieben normalen, gesunden Probanden durchgeführte Studie ergab, dass Cimetidin, 400 mg zweimal täglich angewendet, die systemische Exposition (AUC) von Metformin um 50 % und die C_{max} -Werte um 81 % erhöhte. Daher sollten eine enge Überwachung der Blutzuckerkontrolle, eine Dosisanpassung

innerhalb der empfohlenen Dosierung sowie eine Änderung der Diabetesbehandlung in Betracht gezogen werden, wenn kationische Arzneimittel, die durch renale tubuläre Sekretion ausgeschieden werden, gleichzeitig angewendet werden.

Alkohol

Alkoholvergiftung ist mit einem erhöhten Risiko für eine Laktatazidose assoziiert, insbesondere in Zusammenhang mit Fasten, Mangelernährung oder Leberfunktionsstörung durch den Wirkstoff Metformin in diesem Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.4). Der Konsum von Alkohol und alkoholhaltigen Arzneimitteln sollte vermieden werden.

Jodhaltige Kontrastmittel

Die intravaskuläre Anwendung von jodierten Kontrastmitteln kann zu Kontrastmittel-induzierter Nephropathie führen, aus der sich eine Metformin-Akkumulation und ein erhöhtes Risiko für eine Laktatazidose ergeben können. Die Behandlung mit Xigduo muss im Vorfeld oder zum Zeitpunkt des bildgebenden Verfahrens unterbrochen werden und darf frühestens 48 Stunden danach und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Kombinationen, bei deren Anwendung Vorsicht geboten ist

Glukokortikoide (systemisch und lokal angewendet), Beta-2-Agonisten und Diuretika besitzen eine intrinsische hyperglykämische Aktivität. Der Patient sollte darüber informiert, und häufigere Blutzuckermessungen sollten vorgenommen werden, vor allem zu Beginn der Behandlung mit solchen Arzneimitteln. Falls erforderlich, sollte die Dosis des blutzuckersenkenden Arzneimittels während der Therapie mit dem anderen Arzneimittel sowie nach dessen Absetzen angepasst werden. Einige Arzneimittel können die Nierenfunktion ungünstig beeinflussen und dadurch das Risiko einer Laktatazidose erhöhen, wie z. B. NSARs einschließlich selektiver Cyclooxygenase(COX)-2-Hemmer, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und Diuretika, insbesondere Schleifendiuretika. Zu Beginn der Behandlung mit solchen Arzneimitteln oder bei ihrer Anwendung in Kombination mit Metformin ist eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion erforderlich.

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 Metformin zu senken (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Xigduo oder Dapagliflozin bei Schwangeren liegen keine Daten vor. Studien an Ratten, die mit Dapagliflozin behandelt wurden, 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 dieses Arzneimittels während des zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittels nicht empfohlen. Eine begrenzte Datenmenge deutet nicht darauf hin, dass die Anwendung von Metformin bei schwangeren Frauen mit einem erhöhten Risiko für angeborene Missbildungen verbunden ist. Tierstudien mit Metformin weisen nicht auf schädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale oder fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung hin (siehe Abschnitt 5.3).

Wenn eine Patientin eine Schwangerschaft plant sowie während der Schwangerschaft, wird empfohlen, den Diabetes nicht mit diesem Arzneimittel zu behandeln, sondern Insulin anzuwenden, um den Blutzuckerspiegel so nah wie möglich am Normalwert zu halten, um das Risiko für Missbildungen des Fötus im Zusammenhang mit abnormen Blutzuckerspiegeln zu senken.

Stillzeit

Ob dieses Arzneimittel oder 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 gesäugten Nachkommen (siehe Abschnitt 5.3). Metformin geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Ein Risiko für die Neugeborenen/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden.

Dieses Arzneimittel sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Die Wirkung dieses Arzneimittels oder 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. In Bezug auf Metformin haben tierexperimentelle Studien keine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Dapagliflozin und Metformin haben 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 dieses Arzneimittel in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln angewendet wird, die bekanntermaßen eine Hypoglykämie verursachen können.

4.8 Nebenwirkungen

Es wurde gezeigt, dass Xigduo mit gleichzeitig angewendetem Dapagliflozin und Metformin bioäquivalent ist (siehe Abschnitt 5.2). Es wurden keine therapeutischen klinischen Studien mit Xigduo-Tabletten durchgeführt.

Dapagliflozin plus Metformin

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In einer Analyse von 5 Placebo-kontrollierten Studien mit Dapagliflozin in der *Add-on*-Therapie mit Metformin ähnelten die Ergebnisse zur Sicherheit den Ergebnissen einer vorab spezifizierten, gepoolten Analyse von 12 Placebo-kontrollierten Dapagliflozin-Studien (siehe unten Dapagliflozin, *Zusammenfassung des Sicherheitsprofils*). In der Dapagliflozin-plus-Metformin-Gruppe wurden keine zusätzlichen Nebenwirkungen identifiziert im Vergleich zu denen, die für die Einzelwirkstoffe berichtet wurden. In der separaten, gepoolten Analyse von Dapagliflozin in der *Add-on*-Therapie mit Metformin wurden 623 Patienten mit Dapagliflozin 10 mg als *Add-on* zu Metformin und 523 mit Placebo plus Metformin behandelt.

Dapagliflozin

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 mit Dapagliflozin plus Metformin, klinischen Studien mit Dapagliflozin, klinischen Studien mit Metformin und nach Markteinführung identifiziert. Keine von ihnen wurde als dosisabhängig befunden. Die unten aufgeführten Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit und Systemorganklassen klassifiziert. Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1. Nebenwirkungen in klinischen Studien mit Dapagliflozin und schnellfreisetzendem Metformin und Daten nach Markteinführung^a

System- organklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>		Vulvovaginitis, Balanitis und verwandte Infektionen des Genital- bereichs ^{*,b,c} Harnwegs- infektion ^{*,b,d}	Pilz- infektionen ^{**}		
<i>Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen</i>	Hypoglykämie (bei Anwendung mit SU oder Insulin) ^b		Volumen- mangel ^{b,e} Durst ^{**}	Diabetische Ketoazidose ^k	Laktata- zidose Vitamin-B12 -Mangel ^{h,s}
<i>Erkrankungen des Nerven- systems</i>		Geschmacks- störungen [§] Schwindel			
<i>Erkrankungen des Gastro- intestinal- trakts</i>	Gastrointestinale Symptome ^{i,§}		Verstopfung ^{**} Mundtrocken- heit ^{**}		
<i>Leber- und Gallenerkran- kungen</i>					Leber- funktions- störungen [§] Hepatitis [§]
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes</i>					Urtikaria [§] Erythem [§] Pruritus [§]
<i>Skelettmusku- latur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen</i>		Rücken- schmerzen [*]			
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>		Dysurie ^{*,f} Polyurie ^{*,f}	Nykturie ^{**} Nierenfunktions- störung ^{**,b}		
<i>Erkrankungen der</i>			Vulvovaginaler Pruritus ^{**}		

System- organklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
<i>Geschlechts- organe und der Brustdrüse</i>			Pruritus genitalis**		
<i>Untersuchungen</i>		Erhöhter Hämatokrit ^g Verminderte renale Kreatinin- Clearance ^b Dyslipidämie ^j	Erhöhtes Kreatinin im Blut ^{**b} Erhöhter Harnstoff im Blut ^{**} Gewichts- reduktion ^{**}		

^aDie Tabelle zeigt Nebenwirkungen, die anhand von 24-Wochen-Daten (Kurzzeittherapie) ungeachtet einer glykämischen *Rescue*-Therapie ermittelt wurden, mit Ausnahme der mit § gekennzeichneten. Für diese basieren Nebenwirkungen und Häufigkeitsangaben auf Informationen der in der Europäischen Union verfügbaren Zusammenfassung der Merkmale von Arzneimitteln mit Metformin.

^bSiehe entsprechenden Unterabschnitt für weitere Informationen.

^cVulvovaginitis, 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.

^dHarnwegsinfektionen 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.

^eVolumenmangel schließt z. B. die folgenden vordefinierten Standardbegriffe ein: Dehydratation, Hypovolämie, Hypotonie.

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

^gMittlere 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.

^hEine Langzeittherapie mit Metformin wurde mit einer verminderten Resorption von Vitamin B12 in Verbindung gebracht, die in sehr seltenen Fällen zu einem klinisch signifikanten Vitamin-B12-Mangel führen kann (z. B. megaloblastäre Anämie).

ⁱGastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen und Appetitlosigkeit treten meist zu Therapiebeginn auf und bilden sich in den meisten Fällen spontan zurück.

^jDie 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 %.

^kSiehe Abschnitt 4.4

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

^{**}Berichtet vom Prüfer als möglicherweise zusammenhängend, wahrscheinlich zusammenhängend oder mit der Studienmedikation zusammenhängend und berichtet bei $\geq 0,2$ % 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

Dapagliflozin plus Metformin

Hypoglykämie

In Studien mit Dapagliflozin in der *Add-on*-Kombination mit Metformin wurde über leichte Hypoglykämie-Ereignisse in der mit Dapagliflozin 10 mg plus Metformin behandelten Gruppe (6,9 %) und in der mit Placebo-plus-Metformin-Gruppe (5,5 %) mit vergleichbarer Häufigkeit berichtet. Es wurden keine schweren Hypoglykämie-Ereignisse berichtet.

In einer Studie zur *Add-on*-Therapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff wurde bis Woche 24 über leichte Hypoglykämie-Ereignisse 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. Es wurden keine schweren Hypoglykämie-Ereignisse berichtet.

Dapagliflozin

Hypoglykämie

Die Häufigkeit von Hypoglykämien hing von der Art der in der jeweiligen Studie angewendeten Hintergrundtherapie ab.

In Studien mit Dapagliflozin 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. Bei einer Studie zur *Add-on*-Therapie mit Insulin wurden höhere Hypoglykämieraten beobachtet (siehe Abschnitt 4.5).

In einer Studie zur *Add-on*-Therapie mit Insulin über bis zu 104 Wochen 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.

Volumenmangel

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Volumenmangel (einschließlich Berichten von Dehydratation, 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 ≥ 60 ml/min/1,73m²) wurden diese zusammengefassten Nebenwirkungen bei 1,3 % der Personen berichtet, die Dapagliflozin 10 mg erhielten, bzw. bei 0,8 % der Personen, die Placebo erhielten. Diese Nebenwirkungen waren häufiger bei Patienten mit einem eGFR-Ausgangswert ≥ 30 und < 60 ml/min/1,73m² (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 (≥ 65 Jahre)

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

Die Elimination von Dapagliflozin mittels Hämodialyse wurde nicht untersucht. Die wirksamste Methode zur Entfernung von Metformin und Laktat ist die Hämodialyse.

Dapagliflozin

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 Dehydratation, Hypotonie oder unausgeglichene Elektrolythaushalt berichtet wurde, und ohne klinisch bedeutsamen Effekt auf das QTc-Intervall. Die Hypoglykämie-Inzidenz war ähnlich wie

unter Placebo. 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 unter Placebo und nicht dosisabhängig. Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse, einschließlich Dehydratation 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.

Metformin

Eine starke Überdosierung oder die begleitenden Risiken von Metformin können zu einer Laktatazidose führen. Eine Laktatazidose ist ein medizinischer Notfall und muss im Krankenhaus behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Kombinationen mit oralen Antidiabetika,
ATC-Code: A10BD15

Wirkmechanismus

Xigduo kombiniert zwei antihyperglykämische Arzneimittel mit unterschiedlichen und komplementären Wirkmechanismen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes: Dapagliflozin, einen Inhibitor des Natrium-Glucose-Cotransporters 2 (SGLT-2), und Metforminhydrochlorid, einen Vertreter der Klasse der Biguanide.

Dapagliflozin

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 Rückresorption 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 beeinträchtigt nicht die normale endogene Glucoseproduktion als Reaktion auf eine Hypoglykämie. Dapagliflozin wirkt unabhängig von der Insulinsekretion und Insulinwirkung. In klinischen Studien mit Dapagliflozin wurde eine Verbesserung in Bezug auf das *homeostasis model assessment* für die Betazell-Funktion (HOMA *beta-cell*) beobachtet.

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

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

Metformin

Metformin ist ein Biguanid mit antihyperglykämischen Effekten, das sowohl den basalen als auch den postprandialen Blutzuckerspiegel senkt. Es stimuliert nicht die Insulinsekretion und erzeugt daher keine Hypoglykämie.

Metformin kann über drei Mechanismen wirken:

- durch Verminderung der hepatischen Glucoseproduktion mittels Hemmung der Gluconeogenese und der Glycogenolyse;
- durch maßvolle Erhöhung der Insulinsensitivität, Verbesserung der peripheren Glucoseaufnahme und -verwertung in der Muskulatur;
- durch Verzögerung der intestinalen Glucoseresorption.

Metformin stimuliert die intrazelluläre Glycogensynthese durch seine Wirkung auf die Glycogensynthase. Metformin erhöht die Transportkapazität von spezifischen Arten membranständiger Glucosetransporter (GLUT-1 und GLUT-4).

Pharmakodynamische Wirkungen

Dapagliflozin

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

Bei gesunden Probanden wurde die Pharmakodynamik von 5 mg Dapagliflozin zweimal täglich und 10 mg Dapagliflozin einmal täglich miteinander verglichen. Die Hemmung der renalen Glucose-Rückresorption im *steady state* und die Menge der während eines 24-Stunden-Zeitraums über den Harn ausgeschiedenen Glucose waren bei beiden Dosierungsregimen gleich.

Metformin

Unabhängig von seiner Wirkung auf den Blutzuckerspiegel wirkt Metformin begünstigend auf den Fettstoffwechsel beim Menschen. Dies wurde bei therapeutischer Dosierung in kontrollierten mittel- oder langfristigen klinischen Studien nachgewiesen: Metformin senkt das Gesamtcholesterin, die LDL- und die Triglyzerid-Spiegel.

In klinischen Studien war die Anwendung von Metformin entweder mit einem stabilen Körpergewicht oder einem geringen Gewichtsverlust verbunden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die gleichzeitige Anwendung von Dapagliflozin und Metformin wurde bei Patienten mit Typ-2-Diabetes untersucht, die mit Metformin allein oder in Kombination mit einem DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin), einem Sulfonylharnstoff oder Insulin unzureichend kontrolliert waren. Die Behandlung mit Dapagliflozin plus Metformin bewirkte bei allen Dosierungen klinisch relevante und statistisch signifikante Verbesserungen des HbA1c-Werts und der Nüchtern-Plasmaglukose-Werte im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Metformin. Diese klinisch relevanten glykämischen Wirkungen hielten während Langzeit-Verlängerungen bis zu 104 Wochen an. Senkungen des HbA1c-Wertes wurden über die Subgruppen hinweg einschließlich Geschlecht, Alter, ethnischer Zugehörigkeit, Erkrankungsdauer und Body-Mass-Index-Ausgangswert (BMI) beobachtet. Zudem wurden bei der Kombinationsbehandlung mit Dapagliflozin und Metformin im Vergleich zur Kontrolle in Woche 24 klinisch relevante und statistisch signifikante Verbesserungen der mittleren Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für das Körpergewicht beobachtet. Die Reduktion des Körpergewichts hielt in Langzeit-Verlängerungen bis zu 208 Wochen an. Des Weiteren wurde gezeigt, dass eine zweimal tägliche Behandlung mit Dapagliflozin zusätzlich zu Metformin bei Personen mit Typ-2-Diabetes wirksam und sicher ist. Darüber hinaus wurden zwei 12-wöchige, Placebo-kontrollierte Studien mit Patienten mit unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes und Hypertonie durchgeführt.

Glykämische Kontrolle

In einer 52-wöchigen, aktiv kontrollierten Nicht-Unterlegenheitsstudie (mit 52- und 104-wöchigen Verlängerungsperioden) wurde Dapagliflozin 10 mg 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 2). 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 bzw. 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 % 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 2. Ergebnisse einer aktiv kontrollierten Studie zum Vergleich von Dapagliflozin und Glipizid als *Add-on*-Therapie mit Metformin in Woche 52 (LOCF^a)

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

^aLOCF: letzter vorliegender Wert für jeden Patienten

^bRandomisierte und behandelte Personen mit Ausgangswert und mindestens 1 Wirksamkeitsmessung nach Ausgangswert

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

^dnicht unterlegen gegenüber Glipizid + Metformin

*p-Wert < 0,0001

Dapagliflozin als *Add-on* mit entweder Metformin allein, Metformin in Kombination mit Sitagliptin, einem Sulfonylharnstoff oder Insulin (mit oder ohne zusätzliche orale blutzuckersenkende Arzneimittel, einschließlich Metformin) führte zu statistisch signifikanten mittleren Reduktionen des HbA1c-Wertes in Woche 24 verglichen mit Personen, die Placebo erhielten ($p < 0,0001$; Tabellen 3, 4 und 5).

Dapagliflozin 5 mg zweimal täglich bewirkte nach 16 Wochen statistisch signifikante Reduktionen des HbA1c-Wertes im Vergleich zu Personen, die Placebo erhielten ($p < 0,0001$; Tabelle 3).

Die in Woche 24 beobachteten Reduktionen des HbA1c-Wertes blieben in den *Add-on*-Kombinationsstudien erhalten. Im Rahmen der Studie zur *Add-on*-Therapie mit Metformin blieben die Reduktionen des HbA1c-Wertes bis Woche 102 erhalten (adjustierte mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert von -0,78 % und 0,02 % für Dapagliflozin 10 mg bzw. Placebo). Für Metformin plus Sitagliptin betrug die adjustierte mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für Dapagliflozin 10 mg und Placebo -0,44 % bzw. 0,15 % in Woche 48. Im Rahmen der Studie mit Insulin (mit oder ohne zusätzliche orale blutzuckersenkende Arzneimittel, einschließlich Metformin) betrug die adjustierte mittlere Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert in Woche 104 -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 Erhöhung gegenüber dem Ausgangswert 10,5 IU/Tag bzw. 18,3 IU/Tag (mittlere Durchschnittsdosis von 84 IU/Tag und 92 IU/Tag) in Woche 48 bzw. in Woche 104. 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 %.

In einer separaten Analyse von Patienten, die mit Insulin plus Metformin behandelt wurden, wurden bei den mit Dapagliflozin mit Insulin plus Metformin behandelten Patienten ähnliche Reduktionen des HbA1c-Wertes wie in der Gesamtstudienpopulation beobachtet. In Woche 24 betrug die Veränderung des HbA1c-Wertes -0,93 % gegenüber dem Ausgangswert bei den Patienten, die mit Dapagliflozin plus Insulin mit Metformin behandelt wurden.

Tabelle 3. Ergebnisse von 24-wöchigen (LOCF^a), Placebo-kontrollierten Studien mit Dapagliflozin als *Add-on*-Kombination mit Metformin oder Metformin plus Sitagliptin

N ^c	<i>Add-on-Kombination</i>					
	Metformin ¹		Metformin ^{1, b}		Metformin ¹ + Sitagliptin ²	
	Dapagliflozin 10 mg QD	Placebo QD	Dapagliflozin 5 mg BID	Placebo BID	Dapagliflozin 10 mg QD	Placebo QD
	135	137	99	101	113	113
HbA1c (%)						
Mittlerer Ausgangswert	7,92	8,11	7,79	7,94	7,80	7,87
Veränderung zum Ausgangswert ^d	-0,84	-0,30	-0,65	-0,30	-0,43	-0,02
Differenz zu Placebo ^d	-0,54*		-0,35*		-0,40*	
(95 % KI)	(-0,74; -0,34)		(-0,52; -0,18)		(-0,58; -0,23)	
Personen (%), die einen HbA1c < 7 % erreichen:						
Adjustiert nach Ausgangswert	40,6**	25,9	38,2** (N=90)	21,4 (N=87)		
Körpergewicht (kg)						
Mittlerer Ausgangswert	86,28	87,74	93,62	88,82	93,95	94,17
Veränderung zum Ausgangswert ^d	-2,86	-0,89	-2,74	-0,86	-2,35	-0,47
Differenz zu Placebo ^d	-1,97*		-1,88***		-1,87*	
(95 % KI)	(-2,63; -1,31)		(-2,52; -1,24)		(-2,61; -1,13)	

Abkürzungen: QD: einmal täglich; BID: zweimal täglich

¹Metformin \geq 1500 mg/Tag; ²Sitagliptin 100 mg/Tag

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

^bPlacebo-kontrollierte Studie über 16 Wochen

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

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

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

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

***Die prozentuale Veränderung des Körpergewichts wurde als ein wichtiger sekundärer Endpunkt analysiert (p < 0,0001); die absolute Veränderung des Körpergewichts (in kg) wurde mit einem nominalen p-Wert analysiert (p < 0,0001).

Tabelle 4. Ergebnisse einer 24-wöchigen, Placebo-kontrollierten Studie mit Dapagliflozin in *Add-on*-Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff

	<i>Add-on-Kombination</i>	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N^a	108	108
HbA1c (%)^b		
Mittlerer Ausgangswert	8,08	8,24
Veränderung zum Ausgangswert ^c	-0,86	-0,17
Differenz zu Placebo ^c (95 % KI)	-0,69* (-0,89; -0,49)	
Personen (%), die einen HbA1c < 7 % erreichen:		
Adjustiert nach Ausgangswert	31,8*	11,1
Körpergewicht (kg)		
Mittlerer Ausgangswert	88,57	90,07
Veränderung zum Ausgangswert ^c	-2,65	-0,58
Differenz zu Placebo ^c (95 % KI)	-2,07* (-2,79; -1,35)	

¹Metformin (in schnellfreisetzenden oder retardierten Darreichungsformen) \geq 1500 mg/Tag plus die maximal verträgliche Dosis eines Sulfonylharnstoffs, die mindestens der halbmaximalen Dosis entsprechen muss, über mindestens 8 Wochen vor Einschluss.

^aRandomisierte und behandelte Patienten mit Ausgangswert und mindestens 1 Wirksamkeitsmessung nach Ausgangswert.

^bHbA1c mittels LRM (Longitudinale Analyse wiederholter Messungen - *longitudinal repeated measures analysis*) analysiert

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

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

Tabelle 5. Ergebnisse einer Placebo-kontrollierten Studie mit Dapagliflozin in Kombination mit Insulin (allein oder mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, einschließlich Metformin) in Woche 24 (LOCF^a)

Parameter	Dapagliflozin 10 mg + Insulin ± orale blutzuckersenkende Arzneimittel²	Placebo + Insulin ± orale blutzuckersenkende Arzneimittel²
N^b	194	193
HbA1c (%)		
Mittlerer Ausgangswert	8,58	8,46
Veränderung zum Ausgangswert ^c	-0,90	-0,30
Differenz zu Placebo ^c (95 % KI)	-0,60* (-0,74; -0,45)	
Körpergewicht (kg)		
Mittlerer Ausgangswert	94,63	94,21
Veränderung zum Ausgangswert ^c	-1,67	0,02
Differenz zu Placebo ^c (95 % KI)	-1,68* (-2,19; -1,18)	
Mittlere tägliche Insulin-Dosis (IU)¹		
Mittlerer Ausgangswert	77,96	73,96
Veränderung zum Ausgangswert ^c	-1,16	5,08
Differenz zu Placebo ^c (95 % KI)	-6,23* (-8,84; -3,63)	
Personen mit einer mittleren täglichen Insulin-Dosisreduktion von mind. 10 % (%)	19,7**	11,0

^aLOCF: letzter vorliegender Wert für jeden Patienten (vor oder am Tag der ersten Insulin-Auftitration, falls erforderlich)

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

^cLeast-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

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

²Fünfzig 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 als *Add-on*-Therapie mit entweder Metformin allein (Dapagliflozin 10 mg QD oder Dapagliflozin 5 mg BID) oder Metformin plus Sitagliptin, einem Sulfonylharnstoff 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 (-0,58 bis 0,18 mmol/l [-10,4 bis 3,3 mg/dl]) in Woche 16 (5 mg BID) oder in Woche 24. Dieser Effekt wurde in Woche 1 der Behandlung beobachtet und hielt in Langzeitstudien bis Woche 104 an.

Postprandiale Glucose

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

Körpergewicht

Dapagliflozin als *Add-on*-Therapie mit Metformin allein oder Metformin plus Sitagliptin, einem Sulfonylharnstoff oder Insulin (mit oder ohne zusätzliche orale blutzuckersenkende Arzneimittel, einschließlich Metformin) führte nach 24 Wochen zu einer statistisch signifikanten Abnahme an Körpergewicht ($p < 0,0001$, Tabellen 3, 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 Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Placebo -2,07 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 2), die 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 Dapagliflozin 10 mg 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 Dapagliflozin 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 einem HbA1c-Ausgangswert ≥ 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 *Add-on*-Therapie mit Metformin (adjustierte mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert: -1,32 % und -0,53 % für Dapagliflozin bzw. Placebo).

Metformin

In einer prospektiven randomisierten Studie (UKPDS) wurde der langfristige Nutzen einer intensiven Blutzuckerkontrolle bei Typ-2-Diabetikern nachgewiesen. Die Auswertung der Ergebnisse für übergewichtige Patienten, die nach Versagen einer diätetischen Maßnahme allein mit Metformin behandelt wurden, ergab:

- eine signifikante Reduktion des absoluten Risikos einer jeglichen Diabetes-bedingten Komplikation in der Metformin-Gruppe (29,8 Ereignisse/1000 Patientenjahre) gegenüber einer Diät allein (43,3 Ereignisse/1000 Patientenjahre), $p=0,0023$, und gegenüber den kombinierten Gruppen mit Sulfonylharnstoff- und Insulin-Monotherapie (40,1 Ereignisse/1000 Patientenjahre), $p=0,0034$;
- eine signifikante Reduktion des absoluten Risikos einer jeglichen Diabetes-bedingten Mortalität: Metformin 7,5 Ereignisse/1000 Patientenjahre, Diät allein 12,7 Ereignisse/1000 Patientenjahre, $p=0,017$;
- eine signifikante Reduktion des absoluten Risikos der Gesamtmortalität: Metformin 13,5 Ereignisse/1000 Patientenjahre gegenüber einer Diät allein 20,6 Ereignisse/1000 Patientenjahre, ($p=0,011$), und gegenüber den kombinierten Gruppen mit Sulfonylharnstoff- und Insulin-Monotherapie 18,9 Ereignisse/1000 Patientenjahre ($p=0,021$);
- eine signifikante Reduktion des absoluten Risikos für Myokardinfarkt: Metformin 11 Ereignisse/1000 Patientenjahre, Diät allein 18 Ereignisse/1000 Patientenjahre, ($p=0,01$).

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Xigduo-Kombinationstabletten werden als bioäquivalent zur gleichzeitigen Anwendung der entsprechenden Dosen von Dapagliflozin und Metforminhydrochlorid als einzelne Tabletten erachtet.

Die Pharmakokinetik von 5 mg Dapagliflozin zweimal täglich und 10 mg Dapagliflozin einmal täglich wurde bei gesunden Probanden verglichen. Die Anwendung von 5 mg Dapagliflozin zweimal täglich ergab über einen Zeitraum von 24 Stunden ähnliche Gesamtexpositionen (AUC_{ss}) wie 10 mg Dapagliflozin einmal täglich. Erwartungsgemäß führte Dapagliflozin 5 mg zweimal täglich im Vergleich zu 10 mg Dapagliflozin einmal täglich zu niedrigeren maximalen Plasmakonzentrationen von Dapagliflozin (C_{max}) und höheren Dapagliflozin Trough-Plasmakonzentrationen (C_{min}).

Wechselwirkung mit Nahrung

Die Anwendung dieses Arzneimittels nach einer fettreichen Mahlzeit im Vergleich zur Anwendung im nüchternen Zustand führte bei gesunden Probanden zum gleichen Expositionsausmaß sowohl gegenüber Dapagliflozin als auch Metformin. Die Mahlzeit führte dazu, dass die maximale Plasmakonzentration 1 bis 2 Stunden später erreicht wurde und sich die maximale Plasmakonzentration bei Dapagliflozin um 29 % und bei Metformin um 17 % verringerte. Diese Veränderungen werden nicht als klinisch bedeutsam erachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

Die folgenden Angaben geben die pharmakokinetischen Eigenschaften der einzelnen Wirkstoffe dieses Arzneimittels wieder.

Dapagliflozin

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_{τ} -Werte von Dapagliflozin im *steady state* 158 ng/ml bzw. 628 ng h/ml. Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Dapagliflozin nach Gabe einer 10-mg-Dosis beträgt 78 %.

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

Die mittlere terminale Plasma-Halbwertszeit ($t_{1/2}$) 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 Gabe einer 50-mg-Dosis von [14 C]-Dapagliflozin wurden 96 % wiedergefunden, 75 % im Urin und 21 % in den Fäzes. In den Fäzes wurden etwa 15 % der Dosis als unveränderter Wirkstoff ausgeschieden.

Linearität

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

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

Im *steady state* (einmal 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 verglichen mit denen der entsprechenden gesunden Kontrollpersonen. Diese Unterschiede wurden nicht als klinisch bedeutsam erachtet. Bei Personen mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) waren die mittleren C_{\max} - und AUC-Werte von Dapagliflozin um 40 % bzw. 67 % höher als die der entsprechenden gesunden Kontrollpersonen.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

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

Geschlecht

Die mittlere Dapagliflozin-AUC_{ss} ist bei Frauen geschätzt etwa 22 % höher 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.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

Metformin

Resorption

Nach einer oralen Dosis von Metformin wird t_{\max} nach 2,5 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit einer 500-mg- oder 850-mg-Tablette Metformin beträgt bei gesunden Probanden ungefähr 50-60 %. Nach einer oralen Dosis betrug der nicht resorbierte, in den Fäzes wiedergefundene Anteil 20-30 %.

Nach oraler Gabe ist die Resorption von Metformin sättigbar und unvollständig. Es wird angenommen, dass die Pharmakokinetik der Metformin-Resorption nicht linear ist. Bei den üblichen Metformin-Dosen und Dosierungsregimes werden die *steady state*-Plasmakonzentrationen innerhalb von 24-48 Stunden erreicht und betragen im Allgemeinen weniger als 1 µg/ml. In kontrollierten klinischen Studien überstiegen die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) von Metformin selbst bei maximaler Dosierung nicht 5 µg/ml.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung ist vernachlässigbar. Metformin geht in die Erythrozyten über. Der Maximalwert im Blut ist niedriger als im Plasma und stellt sich ungefähr zur gleichen Zeit ein. Die roten Blutkörperchen stellen wahrscheinlich ein sekundäres Verteilungskompartiment dar. Der mittlere V_d -Wert lag zwischen 63-276 l.

Biotransformation

Metformin wird unverändert über den Urin ausgeschieden. Beim Menschen wurden bisher keine Metaboliten identifiziert.

Elimination

Die renale Clearance von Metformin ist > 400 ml/min, was darauf hinweist, dass Metformin durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion ausgeschieden wird. Nach einer oralen Dosis beträgt die apparente terminale Eliminationshalbwertszeit ca. 6,5 Stunden.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit verminderter Nierenfunktion (auf Grundlage der ermittelten Kreatinin-Clearance) ist die Halbwertszeit von Metformin im Plasma und Blut verlängert und die renale Clearance ist proportional zur Verringerung der Kreatinin-Clearance herabgesetzt. Dies führt zu erhöhten Metforminkonzentrationen im Plasma.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Gleichzeitige Anwendung von Dapagliflozin und Metformin

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Die folgenden Angaben spiegeln die präklinischen Sicherheitsdaten der einzelnen Wirkstoffe in Xigduo wieder.

Dapagliflozin

Basierend auf den 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 bei Mäusen noch bei Ratten 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 während der Stillzeit sind jeweils mit einer erhöhten Inzidenz und/oder Schwere von Dilatationen des Nierenbeckens und der Nierentubuli bei den Nachkommen verbunden.

In einer Toxizitätsstudie mit Jungtieren, bei der junge Ratten postnatal von Tag 21 bis Tag 90 direkt eine Dapagliflozin-Dosis erhielten, wurde über Dilatationen des Nierenbeckens und der Nierentubuli über alle

Dosisbereiche hinweg berichtet; die Welpen-Expositionen bei der niedrigsten getesteten Dosis entsprachen dem ≥ 15 -Fachen der maximal empfohlenen Dosis für den Menschen. Diese Befunde waren mit dosisabhängigen Erhöhungen des Nierengewichts und einer makroskopischen Nierenvergrößerung verbunden, 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 1.415-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 Dosen von ≥ 15 mg/kg/Tag beobachtet (in Verbindung mit Welpen-Expositionen entsprechend dem ≥ 29 -Fachen der Humanwerte bei der maximal empfohlenen Dosis für den Menschen). Eine maternale Toxizität war nur bei der getesteten Höchstdosis evident; sie war auf vorübergehende Reduktionen des Körpergewichts und der Nahrungsaufnahme beschränkt. Der *no observed adverse effect level* (NOAEL) für Entwicklungstoxizität, die niedrigste getestete Dosis, ist mit einem Vielfachen der maternalen systemischen Exposition verbunden, die etwa dem 19-Fachen der Humanwerte bei der für den Menschen empfohlenen Maximaldosis entspricht.

In zusätzlichen embryo-fetalen Entwicklungsstudien an Ratten und Kaninchen wurde Dapagliflozin in Intervallen gegeben, die mit den Hauptperioden der Organogenese bei den jeweiligen Spezies zusammenfielen. Über alle getesteten Dosierungen hinweg wurden am Kaninchen weder maternale noch Entwicklungstoxizitäten beobachtet; die getestete Höchstdosis ist mit einem Vielfachen der systemischen Exposition verbunden, die etwa dem 1.191-Fachen der für den Menschen empfohlenen Maximaldosis entspricht. Bei Ratten war Dapagliflozin weder embryoletal noch teratogen bei Expositionen bis zum 1.441-Fachen der für den Menschen empfohlenen Maximaldosis.

Metformin

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Hyprolose (E463)
Mikrokristalline Cellulose (E460(i))
Magnesiumstearat (E470b)
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)

Filmüberzug:

Poly(vinylalkohol) (E1203)
Macrogol 3350 (E1520(iii))
Talkum (E553b)
Titandioxid (E171)

Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172)
Eisen(III)-oxid (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

PVC/PCTFE/Alu-Blisterpackung.

Packungsgrößen:

14, 28, 56 und 60 Filmtabletten in nicht perforierten Blisterpackungen.

60x1 Filmtabletten in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Bündelpackung mit 196 (2 Packungen mit 98) Filmtabletten in nicht perforierten Blisterpackungen.

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)

Xigduo 5 mg/850 mg Filmtabletten

EU/1/13/900/001 Xigduo 5 mg/850 mg 14 Tabletten

EU/1/13/900/002 Xigduo 5 mg/850 mg 28 Tabletten

EU/1/13/900/003 Xigduo 5 mg/850 mg 56 Tabletten

EU/1/13/900/004 Xigduo 5 mg/850 mg 60 Tabletten

EU/1/13/900/005 Xigduo 5 mg/850 mg 60 x 1 Tablette (Einzeldosis)

EU/1/13/900/006 Xigduo 5 mg/850 mg 196 (2 x 98) Tabletten (Bündelpackung)

Xigduo 5 mg/1000 mg Filmtabletten

EU/1/13/900/007 Xigduo 5 mg/1000 mg 14 Tabletten

EU/1/13/900/008 Xigduo 5 mg/1000 mg 28 Tabletten

EU/1/13/900/009 Xigduo 5 mg/1000 mg 56 Tabletten

EU/1/13/900/010 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 Tabletten

EU/1/13/900/011 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 x 1 Tablette (Einzeldosis)

EU/1/13/900/012 Xigduo 5 mg/1000 mg 196 (2 x 98) Tabletten (Bündelpackung)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

16. Januar 2014

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

Bristol Myers Squibb S.r.l.
Loc. Fontana del Ceraso
Anagni, 03012
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 dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist 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 – MIT BLUE BOX

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xigduo 5 mg/850 mg Filmtabletten
Dapagliflozin/Metforminhydrochlorid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) 1 H₂O entsprechend 5 mg Dapagliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten
28 Filmtabletten
56 Filmtabletten
60 Filmtabletten
60x1 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/1/13/900/001
EU/1/13/900/002
EU/1/13/900/003
EU/1/13/900/004
EU/1/13/900/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

xigduo 5 mg/850 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 – TEIL EINER BÜNDELPACKUNG - MIT BLUE BOX

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xigduo 5 mg/850 mg Filmtabletten
Dapagliflozin/Metforminhydrochlorid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) 1 H₂O entsprechend 5 mg Dapagliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Bündelpackung: 196 (2 Packungen mit 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/1/13/900/006

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

xigduo 5 mg/850 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DER INTERMEDIÄREN UMHÜLLUNG

INNERER UMKARTON – TEIL EINER BÜNDELPACKUNG – OHNE BLUE BOX

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xigduo 5 mg/850 mg Filmtabletten
Dapagliflozin/Metforminhydrochlorid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) 1 H₂O entsprechend 5 mg Dapagliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

98 Filmtabletten. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.

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/1/13/900/006

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

xigduo 5 mg/850 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 – MIT BLUE BOX

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xigduo 5 mg/1000 mg Filmtabletten
Dapagliflozin/Metforminhydrochlorid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) 1 H₂O entsprechend 5 mg Dapagliflozin und 1000 mg Metforminhydrochlorid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten
28 Filmtabletten
56 Filmtabletten
60 Filmtabletten
60x1 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/1/13/900/007
EU/1/13/900/008
EU/1/13/900/009
EU/1/13/900/010
EU/1/13/900/011

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

xigduo 5 mg/1000 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 – TEIL EINER BÜNDELPACKUNG - MIT BLUE BOX

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xigduo 5 mg/1000 mg Filmtabletten
Dapagliflozin/Metforminhydrochlorid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) 1 H₂O entsprechend 5 mg Dapagliflozin und 1000 mg Metforminhydrochlorid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Bündelpackung: 196 (2 Packungen mit 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/1/13/900/012

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

xigduo 5 mg/1000 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DER INTERMEDIÄREN UMHÜLLUNG

INNERER UMKARTON – TEIL EINER BÜNDELPACKUNG – OHNE BLUE BOX

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xigduo 5 mg/1000 mg Filmtabletten
Dapagliflozin/Metforminhydrochlorid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) 1 H₂O entsprechend 5 mg Dapagliflozin und 1000 mg Metforminhydrochlorid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

98 Filmtabletten. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.

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/1/13/900/012

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

xigduo 5 mg/1000 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

BLISTERPACKUNGEN (PERFORIERT)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xigduo 5 mg/850 mg Tabletten
Dapagliflozin/Metformin-HCl

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN (NICHT PERFORIERT)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xigduo 5 mg/850 mg Tabletten
Dapagliflozin/Metformin-HCl

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

10-Tabletten-Blisterpackung: {Sonne/Mond-Symbol}
14-Tabletten-Blisterpackung: Mo Di Mi Do Fr Sa So
{Sonne/Mond-Symbol}

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN (PERFORIERT)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xigduo 5 mg/1000 mg Tabletten
Dapagliflozin/Metformin-HCl

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN (NICHT PERFORIERT)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xigduo 5 mg/1000 mg Tabletten
Dapagliflozin/Metformin-HCl

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

10-Tabletten-Blisterpackung: {Sonne/Mond-Symbol}
14-Tabletten-Blisterpackung: Mo Di Mi Do Fr Sa So
{Sonne/Mond-Symbol}

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Xigduo 5 mg/850 mg Filmtabletten
Xigduo 5 mg/1000 mg Filmtabletten
Dapagliflozin/Metforminhydrochlorid

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

1. Was ist Xigduo und wofür wird es angewendet?

Dieses Arzneimittel enthält zwei verschiedene Wirkstoffe, genannt Dapagliflozin und Metformin. Beide gehören zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die man orale Antidiabetika nennt.

Dieses Arzneimittel wird angewendet bei der Art der Zuckerkrankheit, die als „Typ-2-Diabetes mellitus“ bezeichnet wird, bei erwachsenen Patienten (im Alter von 18 Jahren und älter). Diese Art des Diabetes beginnt üblicherweise erst, 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 Gehalt an Zucker (Glucose) in Ihrem Blut. Dapagliflozin wirkt, indem es überschüssigen Zucker mit dem Urin aus Ihrem Körper entfernt und Ihren Blutzucker senkt. Metformin wirkt hauptsächlich, indem es die Glucoseproduktion in der Leber hemmt.

- Diese sind Arzneimittel, die bei Diabetes eingenommen werden.
- Dieses Arzneimittel wird in Verbindung mit einer Diät und Bewegung eingenommen.
- Dieses Arzneimittel wird angewendet, wenn Ihre Diabetes-Erkrankung nicht mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes sowie Ernährung und Bewegung kontrolliert werden kann.
- Ihr Arzt kann Ihnen dieses Arzneimittel allein verordnen oder zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes. Dies kann ein weiteres Arzneimittel zum Einnehmen sein und/oder Insulin, das als Injektion angewendet wird.

- Wenn Sie bereits sowohl Dapagliflozin als auch Metformin als Einzeltabletten einnehmen, kann Ihr Arzt Sie bitten, zu diesem Arzneimittel zu wechseln. Nehmen Sie die Dapagliflozin- und Metformin-Tabletten nicht weiter ein, wenn Sie dieses Arzneimittel einnehmen, um eine Überdosierung zu vermeiden.

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 Xigduo beachten?

Xigduo darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Dapagliflozin, Metformin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie jemals ein diabetisches Koma hatten.
- wenn Sie unkontrollierten Diabetes haben, zum Beispiel mit schwerer Hyperglykämie (sehr hohem Blutzucker), Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, schneller Gewichtsabnahme, Laktatazidose (siehe „Risiko einer Laktatazidose“ weiter unten) oder Ketoazidose. Die Ketoazidose ist ein Zustand, bei dem sich als „Ketonkörper“ bezeichnete Substanzen im Blut anhäufen, die zu einem diabetischen Präkoma führen können. Zu den Symptomen gehören Magenschmerzen, schnelle und tiefe Atmung, Schläfrigkeit oder die Entwicklung eines ungewöhnlichen fruchtigen Geruchs des Atems.
- wenn Sie eine schwere Einschränkung der Nierenfunktion haben.
- wenn Sie eine schwere Infektion haben.
- wenn Sie viel Körperflüssigkeit verloren haben (Dehydratation), z. B. aufgrund eines lang anhaltenden oder starken Durchfalls oder falls Sie sich mehrfach hintereinander übergeben mussten.
- wenn Sie kürzlich einen Herzinfarkt hatten oder an einer Herzleistungsschwäche leiden oder schwerwiegende Probleme mit Ihrem Blutkreislauf oder Atembeschwerden haben.
- wenn Sie Probleme mit Ihrer Leber haben.
- wenn Sie viel Alkohol trinken, entweder jeden Tag oder nur von Zeit zu Zeit (siehe bitte Abschnitt „Einnahme von Xigduo zusammen mit Alkohol“).

Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht ein, wenn einer der oben beschriebenen Umstände auf Sie zutrifft.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Risiko einer Laktatazidose

Xigduo kann vor allem dann, wenn Ihre Nieren nicht richtig funktionieren, eine sehr seltene, aber sehr schwerwiegende Nebenwirkung verursachen, die als Laktatazidose bezeichnet wird. Das Risiko, eine Laktatazidose zu entwickeln, wird auch durch schlecht eingestellten Diabetes, schwere Infektionen, längeres Fasten oder Alkoholkonsum, Dehydrierung (weitere Informationen siehe unten), Leberprobleme und Erkrankungen erhöht, bei denen ein Teil des Körpers nicht mit genügend Sauerstoff versorgt wird (zum Beispiel bei akuten schweren Herzerkrankungen).

Falls einer der genannten Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt hinsichtlich weiterer Anweisungen.

Unterbrechen Sie die Einnahme von Xigduo für eine kurze Zeit, wenn Sie einen Zustand haben, der mit einer Dehydrierung (erheblicher Verlust an Körperflüssigkeit) **verbunden sein kann**, wie beispielsweise schweres Erbrechen, Durchfall, Fieber, Hitzebelastung oder geringere Flüssigkeitsaufnahme als normalerweise. Sprechen Sie hinsichtlich weiterer Anweisungen mit Ihrem Arzt.

Beenden Sie die Einnahme von Xigduo und wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt oder an das nächstgelegene Krankenhaus, wenn Sie Symptome einer Laktatazidose bemerken, da dieser Zustand zum Koma führen kann.

Symptome einer Laktatazidose sind:

- Erbrechen
- Bauchschmerzen
- Muskelkrämpfe
- allgemeines Unwohlsein mit starker Müdigkeit
- Schwierigkeiten beim Atmen
- verringerte Körpertemperatur und Herzklopfen

Eine Laktatazidose ist ein medizinischer Notfall und muss in einem Krankenhaus behandelt werden.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen sowie während der Behandlung:

- wenn Sie „Typ-1-Diabetes“ haben – der Typ der Zuckerkrankheit, der üblicherweise beginnt, wenn man jung ist und bei dem 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 Probleme mit Ihren Nieren haben. Ihr Arzt überprüft dann Ihre Nierenfunktion.
- wenn Sie sehr hohe Blutzuckerspiegel haben, die bei Ihnen zu einer Dehydratation (Verlust von zu viel Körperflüssigkeit) führen können. Mögliche Anzeichen einer Dehydratation sind am Anfang von Abschnitt 4 aufgeführt. Informieren Sie Ihren Arzt, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, wenn bei Ihnen eines dieser Anzeichen vorliegt.
- 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/Anwendung von Xigduo zusammen mit anderen Arzneimitteln“.
- wenn Sie eine schwere Herzerkrankung in der Vorgeschichte haben oder wenn Sie einen Schlaganfall hatten.
- wenn Sie häufig an Harnwegsinfektionen leiden. Dieses Arzneimittel kann Harnwegsinfektionen verursachen und Ihr Arzt möchte Sie möglicherweise häufiger kontrollieren. Wenn sich bei Ihnen eine schwerwiegende Infektion entwickelt, wird Ihr Arzt möglicherweise eine vorübergehende Änderung Ihrer Behandlung in Erwägung ziehen.
- wenn Sie 75 Jahre oder älter sind, sollten Sie nicht mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, da Sie möglicherweise anfälliger für einige Nebenwirkungen sind.
- wenn Sie ein anderes Arzneimittel gegen Diabetes einnehmen, das „Pioglitazon“ enthält, sollten Sie nicht mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.
- wenn Sie eine Erhöhung der Anzahl roter Blutkörperchen im Blut haben, festgestellt in Laboruntersuchungen.

Falls bei Ihnen eine größere Operation geplant ist, müssen Sie die Einnahme von Xigduo während des Eingriffs und für einige Zeit danach unterbrechen. Ihr Arzt wird entscheiden, wann Sie Ihre Behandlung mit Xigduo beenden müssen und wann die Behandlung wieder begonnen werden kann.

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 dieses Arzneimittels mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal.

Nierenfunktion

Während der Behandlung mit Xigduo wird Ihr Arzt mindestens einmal jährlich oder – falls Sie älter sind und/oder sich Ihre Nierenfunktion verschlechtert – auch häufiger Ihre Nierenfunktion kontrollieren.

Zucker im Harn

Aufgrund der Wirkungsweise dieses Arzneimittels fallen Tests auf Zucker in Ihrem Urin positiv aus, während Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

Kinder und Jugendliche

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

Einnahme/Anwendung von Xigduo zusammen mit anderen Arzneimitteln

Falls Ihnen ein jodhaltiges Kontrastmittel in Ihr Blut gespritzt werden muss, zum Beispiel in Zusammenhang mit einer Röntgenaufnahme oder einer Computertomografie, müssen Sie die Einnahme von Xigduo vor bzw. zum Zeitpunkt der Injektion unterbrechen. Ihr Arzt wird entscheiden, wann Sie Ihre Behandlung mit Xigduo beenden müssen und wann die Behandlung wieder begonnen werden kann.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Möglicherweise müssen Ihr Blutzucker und Ihre Nierenfunktion häufiger kontrolliert werden oder Ihr Arzt muss eventuell die Dosierung von Xigduo anpassen. Es ist besonders wichtig, folgende Arzneimittel zu erwähnen:

- wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die die Harnbildung steigern (Diuretika). Ihr Arzt rät Ihnen möglicherweise, dieses Arzneimittel nicht mehr einzunehmen. Mögliche Anzeichen dafür, dass Ihr Körper zu viel Flüssigkeit verliert, sind am Anfang des Abschnitts 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ aufgeführt.
- wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, die Ihren Blutzucker 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 stark gesenkt wird (Hypoglykämie).
- wenn Sie Cimetidin einnehmen, ein Arzneimittel zur Behandlung von Magenbeschwerden.
- wenn Sie Bronchodilatoren (Beta-2-Agonisten) anwenden, die zur Behandlung von Asthma eingesetzt werden.
- wenn Sie Kortikosteroide anwenden, mit denen Entzündungen bei Erkrankungen wie Asthma und Arthritis behandelt werden.
- wenn Sie Arzneimittel zur Behandlung von Schmerzen und Entzündungen (NSARs und COX-2-Hemmer wie beispielsweise Ibuprofen und Celecoxib) einnehmen.
- wenn Sie bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck (ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten) einnehmen.

Einnahme von Xigduo zusammen mit Alkohol

Meiden Sie während der Einnahme von Xigduo übermäßigen Alkoholkonsum, da dieser das Risiko einer Laktatazidose erhöhen kann (siehe Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder 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 die Einnahme dieses Arzneimittels beenden, wenn Sie schwanger sind, da es während des zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittels (den letzten sechs Monaten) nicht empfohlen wird. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, auf welche Weise 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 dieses Arzneimittel nicht an, wenn Sie stillen. Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in die Muttermilch übergeht.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Anwendung mit anderen Arzneimitteln, die den Blutzucker senken, wie Insulin oder einem Arzneimittel mit einem „Sulfonylharnstoff“, kann den Blutzuckerspiegel zu stark senken (Hypoglykämie). Dadurch können Symptome wie Schwäche, Schwindel, verstärktes Schwitzen, schneller Herzschlag, Sehstörungen oder Konzentrationsschwierigkeiten 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 sich diese Symptome bei Ihnen bemerkbar machen.

3. Wie ist Xigduo 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 von Ihnen einzunehmende Dosis dieses Arzneimittels variiert in Abhängigkeit von Ihrer Erkrankung und den derzeit eingenommenen Dosen von Metformin und/oder Dapagliflozin und Metformin als Einzeltabletten. Ihr Arzt wird Ihnen genau sagen, welche Stärke dieses Arzneimittels Sie einnehmen sollen.
- Die empfohlene Dosis beträgt eine Tablette zweimal täglich.

Wie dieses Arzneimittel eingenommen werden soll

- Schlucken Sie die Tablette im Ganzen mit einem halben Glas Wasser.
- Nehmen Sie die Tablette mit einer Mahlzeit ein. Damit wird das Risiko für Nebenwirkungen im Magen verringert.
- Nehmen Sie die Tabletten zweimal täglich ein, einmal am Morgen (zum Frühstück) und einmal am Abend (zum Abendessen).

Ihr Arzt verschreibt Ihnen dieses Arzneimittel möglicherweise zusammen mit anderen Arzneimitteln, um Ihren Blutzucker zu senken. Dies können Arzneimittel zum Einnehmen sein oder 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 auf Bewegung achten. Daher ist es wichtig, dass Sie den Empfehlungen Ihres Arztes, Apothekers oder des medizinischen Fachpersonals bezüglich Ernährung und

Bewegung weiter folgen. Insbesondere sollten Sie, wenn Sie eine Diabetesdiät zur Gewichtskontrolle einhalten, diese auch während der Einnahme dieses Arzneimittels weiterhin fortsetzen.

Wenn Sie eine größere Menge von Xigduo eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr Xigduo-Tabletten eingenommen haben, als Sie sollten, können Sie eine Laktatazidose bekommen. Zu den Symptomen einer Laktatazidose gehören starke Übelkeit oder Erbrechen, Bauchschmerzen, Muskelkrämpfe, starke Müdigkeit oder Atembeschwerden. Wenn dies bei Ihnen auftritt, benötigen Sie möglicherweise eine sofortige Behandlung im Krankenhaus, da eine Laktatazidose zum Koma führen kann. Beenden Sie die Einnahme dieses Arzneimittels sofort und setzen Sie sich unverzüglich mit einem Arzt oder dem nächstgelegenen Krankenhaus in Verbindung (siehe Abschnitt 2). Nehmen Sie die Arzneimittelpackung mit.

Wenn Sie die Einnahme von Xigduo vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge dieses Arzneimittels ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Xigduo abbrechen

Brechen Sie die Einnahme dieses Arzneimittels 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 Xigduo ab und wenden Sie sich schnellstmöglich an einen Arzt, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden oder möglicherweise schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken:

- **Laktatazidose**, sehr selten beobachtet (kann bis zu 1 Behandelten von 10.000 betreffen)
Xigduo kann eine sehr seltene, aber sehr schwerwiegende Nebenwirkung, die sogenannte Laktatazidose, hervorrufen (siehe Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“). Falls diese bei Ihnen auftritt, müssen Sie **die Einnahme von Xigduo beenden und umgehend einen Arzt oder das nächstgelegene Krankenhaus aufsuchen**, da eine Laktatazidose zum Koma führen kann.

- **Dehydratation: Verlust von zu viel Körperflüssigkeit**, gelegentlich beobachtet (kann 1 bis 10 Behandelte von 1.000 betreffen).

Dies sind Anzeichen einer Dehydratation:

- sehr trockener oder klebriger Mund, starkes Durstgefühl
- starke Schläfrigkeit oder Müdigkeit
- geringe oder keine Ausscheidung von Wasser (Urin)
- schneller Herzschlag.

- **Harnwegsinfektion**, häufig beobachtet (kann 1 bis 10 Behandelte von 100 betreffen).

Dies sind Anzeichen einer schweren Harnwegsinfektion:

- Fieber und/oder Schüttelfrost
- brennendes Gefühl beim Wasserlassen (Urinieren)
- Schmerzen im Rücken oder an der Seite.

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

Wenden Sie sich 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 Xigduo zeitweise oder ganz zu beenden.

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

- **Zu niedrige Blutzuckerspiegel (Hypoglykämie)**, sehr häufig beobachtet (kann mehr als 1 Behandelten von 10 betreffen) – bei Anwendung dieses Arzneimittels zusammen mit einem Sulfonylharnstoff oder anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wie 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.

Zu den weiteren Nebenwirkungen zählen:

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

- Übelkeit, Erbrechen
- Durchfall oder Bauchschmerzen
- Appetitlosigkeit

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 Fettkonzentration im Blut (im Rahmen von Laboruntersuchungen festgestellt)
- Veränderungen der Anzahl der roten Blutkörperchen im Blut (im Rahmen von Laboruntersuchungen festgestellt)
- Geschmacksveränderungen
- Schwindel

Gelegentlich (kann 1 bis 10 Behandelte von 1.000 betreffen)

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

Sehr selten (kann weniger als 1 Behandelten von 10.000 betreffen)

- Verminderte Vitamin-B12-Blutspiegel
- Auffälligkeiten bei Leberfunktionstests, Leberentzündung (Hepatitis)
- Rötung der Haut (Erythem), Juckreiz oder juckender Ausschlag (Nesselsucht)

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 Xigduo 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 Xigduo enthält

- Die Wirkstoffe sind Dapagliflozin und Metforminhydrochlorid (Metformin-HCl).
Jede Xigduo 5 mg/850 mg Filmtablette (Tablette) enthält Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) 1 H₂O, entsprechend 5 mg Dapagliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid.
Jede Xigduo 5 mg/1000 mg Filmtablette (Tablette) enthält Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) 1 H₂O, entsprechend 5 mg Dapagliflozin und 1000 mg Metforminhydrochlorid.

- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Tablettenkern: Hyprolose (E463), mikrokristalline Cellulose (E460(i)), Magnesiumstearat (E470b), Carboxymethylstärke-Natrium.
 - Filmüberzug: Poly(vinylalkohol) (E1203), Macrogol 3350 (E1520(iii)), Talkum (E553b), Titandioxid (E171), Eisenoxide (E172).

Wie Xigduo aussieht und Inhalt der Packung

- Xigduo 5 mg/850 mg sind 9,5 x 20 mm große ovale, braune Filmtabletten. Sie haben die Prägung „5/850“ auf der einen und „1067“ auf der anderen Seite.
- Xigduo 5 mg/1000 mg sind 10,5 x 21,5 mm große ovale, gelbe Filmtabletten. Sie haben die Prägung „5/1000“ auf der einen und „1069“ auf der anderen Seite.

Xigduo 5 mg/850 mg Filmtabletten und Xigduo 5 mg/1000 mg Filmtabletten sind erhältlich in PVC/PCTFE/Alu-Blisterpackungen. Die Packungsgrößen sind 14, 28, 56 und 60 Filmtabletten in nicht perforierten Blisterpackungen, 60x1 Filmtabletten in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen und Bündelpackung mit 196 (2 Packungen mit 98) Filmtabletten in nicht perforierten Blisterpackungen.

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

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

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

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

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.