

## **ANHANG I**

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

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ebymect 5 mg/850 mg Filmtabletten  
Ebymect 5 mg/1000 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### Ebymect 5 mg/850 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) 1 H<sub>2</sub>O, entsprechend 5 mg Dapagliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid.

### Ebymect 5 mg/1000 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) 1 H<sub>2</sub>O, entsprechend 5 mg Dapagliflozin und 1000 mg Metforminhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

### Ebymect 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.

### Ebymect 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

Ebymect ist bei erwachsenen Patienten für die Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus indiziert als Ergänzung zu Diät und Bewegung:

- bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend kontrolliert wird
- in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes bei Patienten, die mit Metformin und diesen Arzneimitteln unzureichend kontrolliert sind
- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.

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

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

#### Erwachsene mit normaler Nierenfunktion (Glomeruläre Filtrationsrate [GFR] $\geq 90$ ml/min)

Die empfohlene Dosis beträgt eine Tablette zweimal täglich. Jede Tablette enthält eine fixe Dosis von Dapagliflozin und Metformin (siehe Abschnitt 2).

#### *Für Patienten, die mit einer Metformin-Monotherapie oder mit Metformin in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes unzureichend kontrolliert sind*

Patienten, die mit Metformin allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes unzureichend kontrolliert sind, sollten eine Tagesgesamtdosis von Ebymect 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 Ebymect 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 Ebymect 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.

#### Vergessene Dosis

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte der Patient sie einnehmen, sobald er sich daran erinnert. Es sollte jedoch keine doppelte Dosis auf einmal eingenommen werden. Wenn es schon fast Zeit für die nächste Dosis ist, sollte die vergessene Dosis ausgelassen werden.

#### Besondere Patientengruppen

##### Nierenfunktionsstörung

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.

Die tägliche Maximaldosis von Metformin sollte vorzugsweise in 2 - 3 Tagesdosen aufgeteilt werden. Bevor der Beginn einer Behandlung mit Metformin bei Patienten mit einer GFR  $< 60$  ml/min in Erwägung gezogen wird, müssen zunächst Faktoren bewertet werden, die das Risiko für das Auftreten einer Laktatazidose (siehe Abschnitt 4.4) erhöhen können.

Falls keine angemessene Stärke von Ebymect erhältlich ist, sollten statt der Fixdosiskombination die Einzelsubstanzen angewendet werden.

**Tabelle 1. Dosis bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung**

| GFR ml/min | Metformin  | Dapagliflozin   |
|------------|--|---|
| 60-89      | Die tägliche Maximaldosis beträgt 3000 mg. Eine Dosisreduktion sollte in Abhängigkeit von der Abnahme der Nierenfunktion in Betracht gezogen werden. | Die tägliche Maximaldosis beträgt 10 mg.  |
| 45-59      | Die tägliche Maximaldosis beträgt 2000 mg.<br>Die Anfangsdosis beträgt höchstens die Hälfte der Maximaldosis.  | Die tägliche Maximaldosis beträgt 10 mg.  |
| 30-44      | Die tägliche Maximaldosis beträgt 1000 mg.<br>Die Anfangsdosis beträgt höchstens die Hälfte der Maximaldosis.  | Die tägliche Maximaldosis beträgt 10 mg.<br>Die glucosesenkende Wirksamkeit von Dapagliflozin ist reduziert.  |
| < 30       | Metformin ist kontraindiziert.   | Die tägliche Maximaldosis beträgt 10 mg.<br>Aufgrund begrenzter Erfahrung wird der Beginn einer Behandlung mit Dapagliflozin bei Patienten mit einer GFR < 25 ml/min nicht empfohlen.<br>Die glucosesenkende Wirksamkeit von Dapagliflozin bleibt wahrscheinlich 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).

#### *Kinder und Jugendliche*

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

#### Art der Anwendung

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

Ebymect 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) (siehe Abschnitt 4.4);
- diabetischem Präkoma;

- schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min) (siehe Abschnitte 4.2, 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**

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

Metformin wird über die Nieren ausgeschieden, und eine moderate bis schwere Niereninsuffizienz erhöht das Risiko für eine Laktatazidose (siehe auch „Laktatazidose“ in Abschnitt 4.4). Die Nierenfunktion sollte vor Beginn der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen überprüft werden (siehe Abschnitt 4.2). Metformin darf bei Patienten mit einer GFR < 30 ml/min nicht angewendet werden 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 und/oder Hypotonie

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

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

Im Falle interkurrenter Erkrankungen, die zu einem Volumenmangel führen können (z. B. eine gastrointestinale Erkrankung), wird eine sorgfältige Überwachung des Volumenstatus (z. B. körperliche Untersuchung, Messungen des Blutdrucks, Labortests einschließlich Hämatokrit und 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 und tödlicher Fälle, wurden bei Patienten berichtet, die eine Behandlung mit Inhibitoren des Natrium-Glucose-Cotransporters 2 (SGLT-2) 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. Bei diesen Patienten wird eine Überwachung der Ketonkörperkonzentration empfohlen. Die Ermittlung der Ketonkörperkonzentration im Blut ist der Ermittlung der Konzentration im Urin vorzuziehen. Die Behandlung mit Dapagliflozin kann fortgesetzt werden, wenn die Ketonkörperkonzentration normal ist und sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat.

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

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

Dehydratation führen, Patienten, bei denen die Insulindosis herabgesetzt wird, und Patienten mit erhöhtem Insulinbedarf infolge einer akuten Krankheit, einer Operation oder Alkoholmissbrauchs. 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 Ebymect bei Patienten mit Typ-1-Diabetes ist bisher nicht belegt und Ebymect sollte nicht für die Behandlung von Patienten mit Typ-1-Diabetes eingesetzt werden. In Typ-1-Diabetes-mellitus-Studien wurde DKA häufig berichtet.

#### Nekrotisierende Faszitis des Perineums (Fournier-Gangrän)

Nach dem Inverkehrbringen wurden Fälle von nekrotisierender Faszitis des Perineums (auch als Fournier-Gangrän bezeichnet) bei weiblichen und männlichen Patienten gemeldet, die SGLT2-Hemmer einnahmen (siehe Abschnitt 4.8). Hierbei handelt es sich um ein seltenes, aber schwerwiegendes und potenziell lebensbedrohliches Ereignis, das einen dringenden chirurgischen Eingriff und eine Behandlung mit Antibiotika erfordert.

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

#### Harnwegsinfektionen

Die Glucose-Ausscheidung mit dem Harn ist möglicherweise mit einem erhöhten Risiko für Harnwegsinfektionen verbunden; daher sollte eine zeitweilige Unterbrechung der Therapie während der Behandlung einer Pyelonephritis oder Urosepsis in Betracht gezogen werden.

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

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

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).

#### Herzinsuffizienz

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

#### Amputationen der unteren Gliedmaßen

Eine erhöhte Anzahl von Amputationen der unteren Gliedmaßen (in erster Linie von Zehen) sind in 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.

#### Urin-Laborauswertungen

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

#### Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel

Die intravaskuläre 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 Ebymect 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

Metformin 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.

#### Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### **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 Ebymect 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.

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

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

glykämischen Kontrolle nicht zuverlässig sind. Es wird geraten, 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 Metformin 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 Ebysect 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**

Ebysect hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass das Risiko für eine Hypoglykämie besteht, wenn dieses Arzneimittel in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln angewendet wird, die bekanntermaßen eine Hypoglykämie verursachen können, und dass Schwindel als Nebenwirkung von Dapagliflozin beobachtet wurde (siehe Abschnitt 4.8).

## **4.8 Nebenwirkungen**

Es wurde gezeigt, dass Ebysect mit gleichzeitig angewendetem Dapagliflozin und Metformin bioäquivalent ist (siehe Abschnitt 5.2). Es wurden keine therapeutischen klinischen Studien mit Ebysect-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 13 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 den klinischen Typ-2-Diabetes-Studien sind mehr als 15 000 Patienten mit Dapagliflozin behandelt worden.

Die primäre Bewertung von Sicherheit und Verträglichkeit erfolgte im Rahmen einer vorab spezifizierten, gepoolten Analyse von 13 Placebo-kontrollierten Kurzzeitstudien (bis zu 24 Wochen), in denen 2360 Personen mit Dapagliflozin 10 mg und 2295 mit Placebo behandelt wurden.

In der kardiovaskulären *Outcome*-Studie mit Dapagliflozin (DECLARE, siehe Abschnitt 5.1), erhielten 8574 Patienten Dapagliflozin 10 mg und 8569 erhielten Placebo über eine mediane Expositionszeit von 48 Monaten. Insgesamt betrug die Expositionszeit mit Dapagliflozin 30 623 Patientenjahre.

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

### Tabellarische Auflistung 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 ( $< 1/10\ 000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 2. Nebenwirkungen**

| <b>System-<br/>organklasse</b>                             | <b>Sehr häufig</b> | <b>Häufig</b>  | <b>Gelegentlich</b>           | <b>Selten</b>                            | <b>Sehr selten</b>   |
|--|--------------------|--|-------------------------------|--|--|
| <i>Infektionen<br/>und<br/>parasitäre<br/>Erkrankungen</i> |                    | Vulvovaginitis, Balanitis und verwandte Infektionen des Genitalbereichs <sup>*b,c</sup><br>Harnwegsinfektion <sup>*b,d</sup> | Pilzinfektionen <sup>**</sup> |  | Nekrotisierende Faszitis des Perineums (Fournier-Gangrän) <sup>b,k</sup> |
| <i>Stoffwechsel-</i>                                       | Hypoglykämie       |  | Volumenmangel <sup>b,c</sup>  | Diabetische Ketoazidose <sup>b,k,l</sup> | Laktatazidose  |

| <b>System-<br/>organklasse</b>  | <b>Sehr häufig</b>                                       | <b>Häufig</b>   | <b>Gelegentlich</b>  | <b>Selten</b> | <b>Sehr selten</b>   |
|---|--|---|--|---------------|--|
| <i>und<br/>Ernährungs-<br/>störungen</i>  | (bei Anwen-<br>dung mit SU<br>oder Insulin) <sup>b</sup> |   | Durst <sup>**</sup>  |               | Vitamin-<br>B12-<br>Mangel <sup>a,h</sup>                                |
| <i>Erkrankun-<br/>gen des<br/>Nerven-<br/>systems</i>   |  | Geschmacks-<br>störungen <sup>a</sup><br>Schwindel  |  |               |  |
| <i>Erkrankun-<br/>gen des<br/>Gastro-<br/>intestinal-<br/>trakts</i>                          | Gastro-<br>intestinale<br>Symptome <sup>a,i</sup>        |   | Ver-<br>stopfung <sup>**</sup><br>Mund-<br>trockenheit <sup>**</sup>   |               |  |
| <i>Leber- und<br/>Gallener-<br/>krankungen</i>  |  |   |  |               | Leber-<br>funktions-<br>störungen <sup>a</sup><br>Hepatitis <sup>a</sup> |
| <i>Erkrankun-<br/>gen der Haut<br/>und des<br/>Unterhaut-<br/>gewebes</i>                     |  | Hautaus-<br>schlag <sup>m</sup>   |  |               | Urtikaria <sup>a</sup><br>Erythem <sup>a</sup><br>Pruritus <sup>a</sup>  |
| <i>Skelett-<br/>muskulatur-,<br/>Binde-<br/>gewebs-<br/>und<br/>Knochener-<br/>krankungen</i> |  | Rücken-<br>schmerzen <sup>*</sup>   |  |               |  |
| <i>Erkrankun-<br/>gen der<br/>Nieren und<br/>Harnwege</i>                                     |  | Dysurie<br>Polyurie <sup>*,f</sup>  | Nykturie <sup>**</sup>   |               |  |
| <i>Erkrankun-<br/>gen der<br/>Geschlechts-<br/>organe und<br/>der<br/>Brustdrüse</i>          |  |   | Vulvovagi-<br>naler<br>Pruritus <sup>**</sup><br>Pruritus<br>genitalis <sup>**</sup>   |               |  |
| <i>Unter-<br/>suchungen</i>   |  | Erhöhter<br>Hämatokrit <sup>g</sup><br>Verminderte<br>renale<br>Kreatinin-<br>Clearance zu<br>Behand-<br>lungsbeginn <sup>b</sup><br>Dyslipid-<br>ämie <sup>l</sup> | Erhöhtes<br>Kreatinin im<br>Blut zu<br>Behand-<br>lungs-<br>beginn <sup>**,b</sup><br>Erhöhter<br>Harnstoff im<br>Blut <sup>**</sup><br>Gewichts-<br>reduktion <sup>**</sup> |               |  |

<sup>a</sup>Nebenwirkungen und Häufigkeitsangaben für Metformin basieren auf Informationen der in der Europäischen Union verfügbaren Zusammenfassung der Merkmale von Arzneimitteln mit Metformin.

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

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

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

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

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

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

<sup>h</sup>Eine 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).

<sup>i</sup>Gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen und Appetitlosigkeit treten meist zu Therapiebeginn auf und bilden sich in den meisten Fällen spontan zurück.

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

<sup>k</sup>Siehe Abschnitt 4.4.

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

<sup>m</sup>Nebenwirkung wurde im Rahmen der Überwachung nach Markteinführung bei Dapagliflozin identifiziert. Hautausschlag schließt die folgenden Standardbegriffe ein, aufgeführt in der Reihenfolge der Häufigkeit in klinischen Studien: Hautausschlag, generalisierter Hautausschlag, juckender Hautausschlag, makulärer Hautausschlag, makulopapulöser Hautausschlag, pustulöser Hautausschlag, vesikulärer Hautausschlag und erythematöser Hautausschlag. In aktiv- und Placebo-kontrollierten klinischen Studien (Dapagliflozin, N = 5936, alle Kontrollen, N = 3403) war die Häufigkeit von Hautausschlag bei Dapagliflozin (1,4 %) und allen Kontrollen (1,4 %) ähnlich.

<sup>n</sup>Berichtet bei  $\geq 2$  % der Personen und  $\geq 1$  % häufiger und bei mindestens 3 weiteren der mit Dapagliflozin 10 mg behandelten Personen im Vergleich zu Placebo.

<sup>o</sup>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. Vergleichbare Beobachtungen wurden bei der Kombination von Dapagliflozin und Metformin bei nicht vorbehandelten Patienten gemacht.

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

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

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

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

#### *Nekrotisierende Fasziiitis des Perineums (Fournier-Gangrän)*

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

In der DECLARE-Studie mit 17 160 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und einer medianen Expositionszeit von 48 Monaten wurden insgesamt 6 Fälle einer Fournier-Gangrän berichtet, einer in der Dapagliflozin-Behandlungsgruppe und 5 in der Placebogruppe.

#### *Hypoglykämie*

Die Häufigkeit von Hypoglykämien hing von der Art der in der 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.

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

#### *Volumenmangel*

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

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

#### *Diabetische Ketoazidose*

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

#### *Harnwegsinfektionen*

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

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

#### *Erhöhtes Kreatinin*

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

Eine weitere Bewertung von Patienten, die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit den Nieren hatten, ergab, dass die meisten Serum-Kreatininänderungen von  $\leq$  44 Mikromol/l ( $\leq$  0,5 mg/dl) gegenüber dem Ausgangswert hatten. Die Kreatininerhöhungen waren während der laufenden Behandlung in der Regel vorübergehend oder reversibel nach Behandlungsabbruch.

In der DECLARE-Studie, einschließlich älterer Patienten und Patienten mit Nierenfunktionsstörung (eGFR weniger als 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), nahm die eGFR in beiden Behandlungsgruppen mit der Zeit ab. Zum Zeitpunkt nach 1 Jahr war die mittlere eGFR etwas geringer und zum Zeitpunkt nach 4 Jahren war die mittlere eGFR in der Dapagliflozingruppe im Vergleich zur Placebogruppe etwas höher.



## 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

In Dosen bis zu 85 g wurde keine Hypoglykämie bei Metformin beobachtet, obwohl unter solchen Bedingungen Laktatazidose aufgetreten ist. 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 (siehe Abschnitt 4.4). Die effektivste Methode zum Entfernen von Laktat und Metformin ist die Hämodialyse.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Kombinationen oraler Antidiabetika,  
ATC-Code: A10BD15

### Wirkmechanismus

Ebymect kombiniert zwei antihyperglykämische Arzneimittel mit unterschiedlichen und komplementären Wirkmechanismen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes: Dapagliflozin, einen SGLT-2-Inhibitor, und Metforminhydrochlorid, einen Vertreter der Klasse der Biguanide.

### Dapagliflozin

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

Die Inhibition von SGLT-2 durch Dapagliflozin reduziert die Reabsorption von Glucose aus dem glomerulären Filtrat im proximalen renalen Tubulus bei einer gleichzeitigen Reduktion der Natrium-Reabsorption, was zu einer Exkretion von Glucose mit dem Urin und osmotischer Diurese führt. Daher erhöht Dapagliflozin die Abgabe von Natrium in den distalen Tubulus, was die tubuloglomeruläre Rückkopplung erhöht und den intraglomerulären Druck senkt. Kombiniert mit osmotischer Diurese führt dies zu einer Abnahme der Volumenüberladung, niedrigerem Blutdruck und einer geringeren Vorlast und Nachlast, was günstige Effekte auf das kardiale Remodeling und den Erhalt der Nierenfunktion haben kann. Andere Effekte schließen eine Erhöhung des Hämatokriten und eine Abnahme des Körpergewichts ein. Die kardialen und renalen Vorteile von Dapagliflozin hängen nicht allein vom Blutglucose-senkenden Effekt ab.

Dapagliflozin verbessert sowohl die Nüchtern- als auch die postprandialen Plasma-Glucosespiegel, indem es die renale Glucose-Reabsorption senkt und zur Glucose-Ausscheidung mit dem Harn führt. Diese Glucose-Ausscheidung (glucosurischer Effekt) wird nach der ersten Dosis beobachtet, hält über das 24-stündige Dosisintervall an und wird für die Dauer der Behandlung aufrechterhalten. Die Glucosemenge, die durch diesen Mechanismus über die Niere eliminiert wird, hängt von der Blut-Glucosekonzentration und der GFR ab. Daher zeigt Dapagliflozin bei Personen mit normalem Blutglucose-Wert eine geringe Neigung, eine Hypoglykämie zu verursachen. Dapagliflozin 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.

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

### 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

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

Die gleichzeitige Anwendung von Dapagliflozin und Metformin wurde bei Patienten mit Typ-2-Diabetes untersucht, die mit Diät und Bewegung allein unzureichend kontrolliert waren, und bei Patienten, 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-Plasmaglucose-Werte (*fasting plasma glucose*, FPG) im Vergleich zur Kontrolle. Klinisch relevante glykämische 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.

In der DECLARE-Studie senkte Dapagliflozin in Ergänzung zur Standardtherapie kardiovaskuläre und renale Ereignisse bei Patienten mit Typ-2-Diabetes.

### Glykämische Kontrolle

#### *Add-on*-Kombinationstherapie

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 3). In Woche 104 betrug die adjustierte mittlere Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert -0,32 % für Dapagliflozin und -0,14 % für Glipizid. In Woche 208 betrug die adjustierte mittlere Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert -0,10 % für Dapagliflozin 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 3. Ergebnisse einer aktiv kontrollierten Studie zum Vergleich von Dapagliflozin und Glipizid als *Add-on*-Therapie mit Metformin in Woche 52 (LOCF<sup>a</sup>)**

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

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

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

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

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

\*p-Wert < 0,0001

Dapagliflozin als *Add-on* mit entweder Metformin 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 4, 5 und 6).

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 4).

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 4. Ergebnisse von 24-wöchigen (LOCF<sup>a</sup>), Placebo-kontrollierten Studien mit Dapagliflozin als *Add-on*-Kombination mit Metformin oder Metformin plus Sitagliptin**

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

Abkürzungen: QD: einmal täglich; BID: zweimal täglich

<sup>1</sup>Metformin  $\geq$  1500 mg/Tag

<sup>2</sup>Sitagliptin 100 mg/Tag

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

<sup>b</sup>Placebo-kontrollierte Studie über 16 Wochen

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

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

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

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

\*\*\*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 5. Ergebnisse einer 24-wöchigen, Placebo-kontrollierten Studie mit Dapagliflozin in Add-on-Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff**

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

<sup>1</sup>Metformin (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.

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

<sup>b</sup>HbA1c mittels LRM (Longitudinale Analyse wiederholter Messungen - *longitudinal repeated measures analysis*) analysiert

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

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

**Tabelle 6. Ergebnisse einer Placebo-kontrollierten Studie mit Dapagliflozin in Kombination mit Insulin (allein oder mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, einschließlich Metformin) in Woche 24 (LOCF<sup>a</sup>)**

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

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

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

<sup>c</sup>Least-Squares-Mittelwert, adjustiert nach Ausgangswert und Vorhandensein eines oralen blutzuckersenkenden Arzneimittels

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

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

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

<sup>2</sup>Fünzig Prozent der Personen erhielten zum Ausgangszeitpunkt Insulin als Monotherapie; 50 % erhielten 1 oder 2 orale blutzuckersenkende Arzneimittel zusätzlich zu Insulin: Von dieser letztgenannten Gruppe erhielten 80 % Metformin allein, 12 % erhielten eine Therapie mit Metformin plus Sulfonylharnstoff und die Übrigen erhielten andere orale blutzuckersenkende Arzneimittel.

#### *In Kombination mit Metformin bei nicht vorbehandelten Patienten*

Insgesamt nahmen 1236 nicht vorbehandelte Patienten mit unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes (HbA1c ≥ 7.5 % und ≤ 12 %) an zwei aktiv kontrollierten Studien mit einer Dauer von 24 Wochen teil, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin (5 mg oder 10 mg) in Kombination mit Metformin bei nicht vorbehandelten Patienten im Vergleich zur Behandlung mit den Einzelsubstanzen zu untersuchen.



Die Behandlung mit Dapagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin (bis zu 2000 mg pro Tag) führte zu signifikanten Verbesserungen des HbA1c-Wertes im Vergleich zur Behandlung mit den Einzelsubstanzen (Tabelle 7) und führte zu größeren Reduktionen der FPG (im Vergleich zu den Einzelsubstanzen) sowie des Körpergewichtes (im Vergleich zu Metformin).

**Tabelle 7. Ergebnisse einer aktiv kontrollierten Studie mit Dapagliflozin in Kombinationsbehandlung mit Metformin bei nicht vorbehandelten Patienten in Woche 24 (LOCF<sup>a</sup>)**

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

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

<sup>b</sup>Alle randomisierten Patienten, die zumindest eine Dosis der doppelt verblindeten Studienmedikation während der kurzzeitigen Doppelblindperiode einnahmen.

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

\*p-Wert <0,0001.

#### *Kombinationsbehandlung mit Depot-Exenatid*

Die Kombination von Dapagliflozin und Depot-Exenatid (einem GLP-1-Rezeptoragonisten) wurde in einer 28-wöchigen, doppelblinden, aktiv-kontrollierten Studie mit Dapagliflozin allein und Depot-Exenatid allein bei Personen verglichen, deren glykämische Kontrolle mit Metformin allein unzureichend war (HbA1c  $\geq 8\%$  und  $\leq 12\%$ ). Alle Behandlungsgruppen zeigten eine Reduktion des HbA1c gegenüber dem Ausgangswert. Bezüglich der HbA1c-Senkung gegenüber dem Ausgangswert zeigte sich die Dapagliflozin-10-mg-und-Depot-Exenatid-Gruppe überlegen gegenüber Dapagliflozin allein und Depot-Exenatid allein (Tabelle 8).

**Tabelle 8. Ergebnisse einer 28-wöchigen Studie mit Dapagliflozin und Depot-Exenatid im Vergleich zu Dapagliflozin allein und Depot-Exenatid allein, in Kombination mit Metformin (Intent-to-treat-Patienten)**

| Parameter  | Dapagliflozin 10 mg<br>QD<br>+ | Dapagliflozin 10 mg<br>QD<br>+ | Depot-Exenatid<br>2 mg QW<br>+ |
|--|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
|  | Depot-Exenatid 2 mg<br>QW      | Placebo QW                     | Placebo QD                     |
| <b>N</b>   | <b>228</b>                     | <b>230</b>                     | <b>227</b>                     |
| <b>HbA1c (%)</b>   |                                |                                |                                |
| mittlerer Ausgangswert   | 9,29                           | 9,25                           | 9,26                           |
| Veränderung zum<br>Ausgangswert <sup>a</sup>   | -1,98                          | -1,39                          | -1,60                          |
| mittlere Differenz der<br>Änderung zum Ausgangswert<br>zwischen Kombination und<br>Einzelwirkstoff (95 % KI) |                                | -0,59*<br>(-0,84; -0,34)       | -0,38**<br>(-0,63; -0,13)      |
| <b>Personen (%), die einen<br/>HbA1c &lt; 7 % erreichen</b>  | 44,7                           | 19,1                           | 26,9                           |
| <b>Körpergewicht (kg)</b>  |                                |                                |                                |
| mittlerer Ausgangswert   | 92,13                          | 90,87                          | 89,12                          |
| Veränderung zum<br>Ausgangswert <sup>a</sup>   | -3,55                          | -2,22                          | -1,56                          |
| mittlere Differenz der<br>Änderung zum Ausgangswert<br>zwischen Kombination und<br>Einzelwirkstoff (95 % KI) |                                | -1,33*<br>(-2,12; -0,55)       | -2,00*<br>(-2,79; -1,20)       |

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

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

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

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

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

#### Nüchtern-Plasma-Glucose (Fasting plasma glucose, FPG)

Die Behandlung mit Dapagliflozin 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 FPG (-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.

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

In einer eigenen Studie mit Diabetes-Patienten mit einer eGFR  $\geq 45$  bis  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> zeigte die Behandlung mit Dapagliflozin eine Reduktion der FPG in Woche 24: -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) im Vergleich zu -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) für Placebo (p=0,001).

#### Postprandiale Glucose

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

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

#### 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 4, 5 und 6). 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 3), die über den Zeitraum von 104 und 208 Wochen (-5,06 kg bzw. -4,38 kg) aufrechterhalten wurde.

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

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

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

In zwei 12-wöchigen, Placebo-kontrollierten Studien wurden insgesamt 1062 Patienten mit unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes und Hypertonie (trotz vorbestehender, stabiler Behandlung mit einem ACE-Hemmer oder einem Angiotensinrezeptor-Blocker (ARB) in der einen Studie und einem

ACE-Hemmer oder ARB plus eine zusätzliche antihypertensive Behandlung in der anderen Studie) mit Dapagliflozin 10 mg oder Placebo behandelt. In beiden Studien verbesserte Dapagliflozin 10 mg plus die übliche antidiabetische Behandlung in Woche 24 den HbA1c-Wert und senkte den Placebo-korrigierten systolischen Blutdruck durchschnittlich um 3,1 bzw. 4,3 mmHg.

In einer eigenen Studie mit Diabetes-Patienten mit einer eGFR  $\geq 45$  bis  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> zeigte die Behandlung mit Dapagliflozin eine Reduktion des im Sitzen gemessenen systolischen Blutdrucks in Woche 24: -4,8 mmHg im Vergleich zu -1,7 mmHg für Placebo (p < 0,05).

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

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

Glykämische Kontrolle bei Patienten mit moderater Nierenfunktionsstörung CKD 3A (eGFR  $\geq 45$  bis  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

Die Wirksamkeit von Dapagliflozin wurde in einer eigenen Studie mit Diabetes-Patienten mit einer eGFR  $\geq 45$  bis  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bewertet, deren glykämische Kontrolle unter der üblichen Behandlung unzureichend war. Im Vergleich zu Placebo führte die Behandlung mit Dapagliflozin zu Reduktionen des HbA1c-Wertes und des Körpergewichts (Tabelle 9).

**Tabelle 9. Ergebnisse einer Placebo-kontrollierten Studie mit Dapagliflozin mit Diabetes-Patienten mit einer eGFR  $\geq 45$  bis  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> in Woche 24**

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

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

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

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

\* p < 0,001

Kardiovaskuläre und renale Endpunkte

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

Von den 17 160 randomisierten Patienten hatten 6974 (40,6 %) eine bestehende kardiovaskuläre Erkrankung und 10 186 (59,4 %) hatten keine bestehende kardiovaskuläre Erkrankung. 8582 Patienten wurden auf Dapagliflozin 10 mg und 8578 auf Placebo randomisiert und über einen Median von 4,2 Jahren beobachtet.

Das mittlere Alter der Studienpopulation war 63,9 Jahre, 37,4 % waren weiblich. Insgesamt hatten 22,4 % seit  $\leq 5$  Jahren Diabetes, die mittlere Dauer des Diabetes betrug 11,9 Jahre. Der mittlere HbA1c-Wert betrug 8,3 % und der mittlere BMI 32,1 kg/m<sup>2</sup>.

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

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

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

#### *Schwere, unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse*

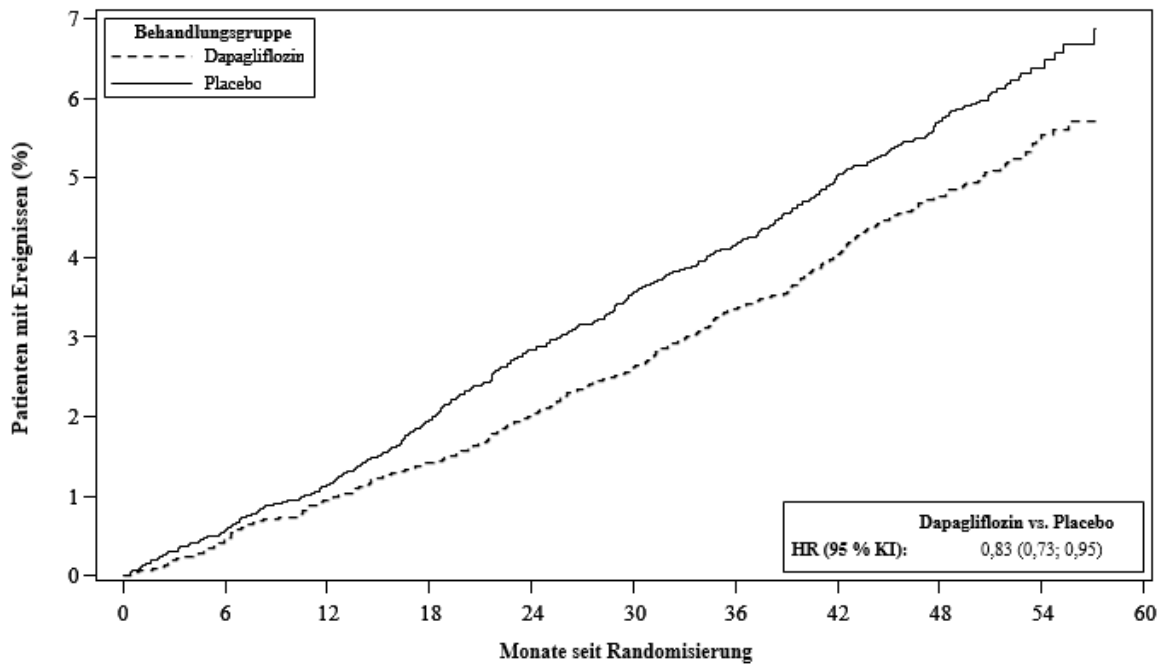
Dapagliflozin 10 mg zeigte Nicht-Unterlegenheit gegenüber Placebo für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt oder ischämischem Schlaganfall (einseitiger p-Wert  $< 0,001$ ).

#### *Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärer Tod*

Dapagliflozin 10 mg zeigte Überlegenheit gegenüber Placebo bei der Prävention des kombinierten Endpunkts aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod (Abbildung 1). Der Unterschied in Bezug auf den Behandlungseffekt wurde durch Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz verursacht, wobei es in Bezug auf kardiovaskulären Tod keinen Unterschied gab (Abbildung 2).

Der Nutzen der Behandlung mit Dapagliflozin gegenüber Placebo wurde bei Patienten mit und ohne bestehende kardiovaskuläre Erkrankung sowie mit und ohne Herzinsuffizienz zu Studienbeginn beobachtet und war über die Hauptsgruppen einschließlich Alter, Geschlecht, Nierenfunktion (eGFR) und Region hinweg konsistent.

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



**Patienten mit Risiko**

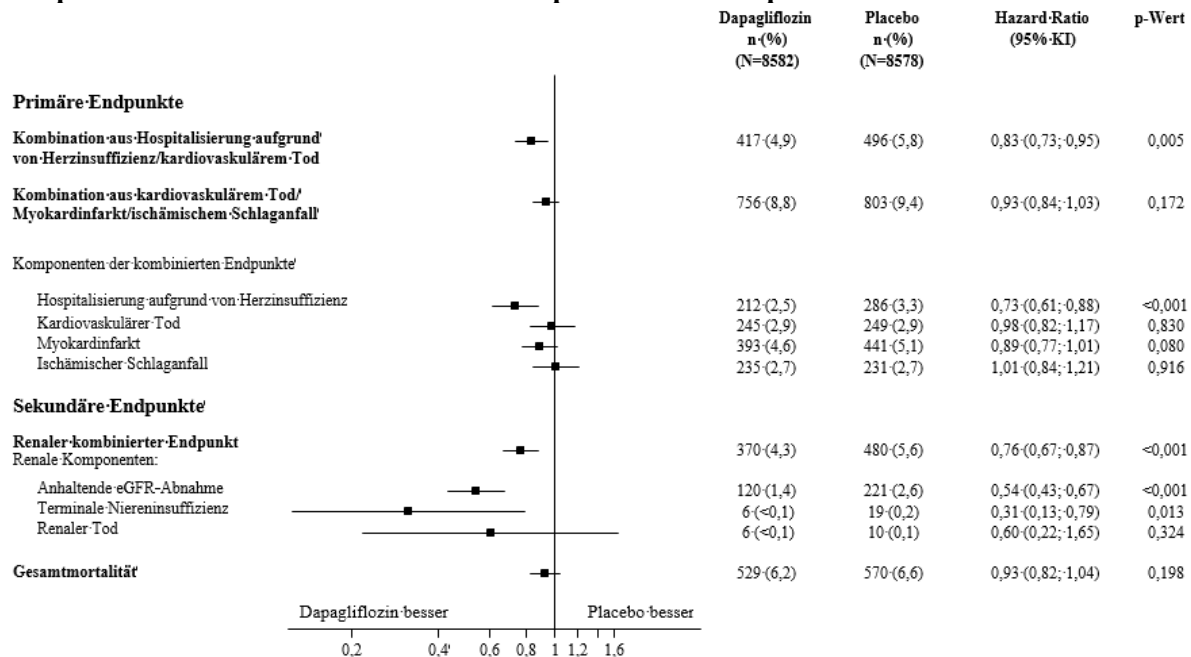
|                |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|----------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Dapagliflozin: | 8582 | 8517 | 8415 | 8322 | 8224 | 8110 | 7970 | 7497 | 5445 | 1626 |
| Placebo:       | 8578 | 8485 | 8387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

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

HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall.

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

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



Der renale kombinierte Endpunkt ist definiert als: anhaltende, bestätigte  $\geq 40$  %ige Abnahme der eGFR zu einer eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und/oder terminale Niereninsuffizienz (Dialyse  $\geq 90$  Tage oder Nierentransplantation, anhaltende bestätigte eGFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) und/oder renaler oder kardiovaskulärer Tod.

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

KI=Konfidenzintervall.

### *Nephropathie*

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

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

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

Ebymect-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 Expositionsmaß 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  $AUC_{\tau}$ -Werte von Dapagliflozin im *steady state* 158 ng/ml bzw.



628 ng h/ml. Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Dapagliflozin nach Gabe einer 10-mg-Dosis beträgt 78 %.

#### 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 ( $\geq 65$ Jahre)*

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

### *Geschlecht*

Die mittlere Dapagliflozin-AUC<sub>ss</sub> 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 und Pharmakodynamik (Glucosurie) bei Kindern mit Typ-2-Diabetes mellitus im Alter von 10 bis 17 Jahren waren ähnlich wie bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus.

## 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  $\mu\text{g/ml}$ . In kontrollierten klinischen Studien überstiegen die maximalen Plasmakonzentrationen ( $C_{\max}$ ) von Metformin selbst bei maximaler Dosierung nicht 5  $\mu\text{g/ml}$ .

### 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 Ebymect 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 Jungtatten 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  $\geq 15$ -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 1415-fache bzw. 137-fache der Humanwerte bei der maximal empfohlenen Dosis für den Menschen). Eine zusätzliche Entwicklungstoxizität beschränkte sich auf eine dosisabhängige Gewichtsabnahme der Welpen und wurde nur bei Dosen von  $\geq 15$  mg/kg/Tag beobachtet (in Verbindung mit Welpen-Expositionen entsprechend dem  $\geq 29$ -fachen der Humanwerte bei der maximal empfohlenen Dosis für den Menschen). Eine maternale Toxizität war nur bei der getesteten Höchstdosis evident; sie war auf vorübergehende

Reduktionen des Körpergewichts und der Nahrungsaufnahme beschränkt. Der *no observed adverse effect level* (NOAEL) für Entwicklungstoxizität, die niedrigste getestete Dosis, ist mit einem Vielfachen der maternalen systemischen Exposition verbunden, die etwa dem 19-Fachen der Humanwerte bei der für den Menschen empfohlenen Maximaldosis entspricht.

In zusätzlichen embryo-fetalen Entwicklungsstudien an Ratten und Kaninchen wurde Dapagliflozin in Intervallen gegeben, die mit den Hauptperioden der Organogenese bei den jeweiligen Spezies zusammenfielen. Über alle getesteten Dosierungen hinweg wurden am Kaninchen weder maternale noch Entwicklungstoxizitäten beobachtet; die getestete Höchstdosis ist mit einem Vielfachen der systemischen Exposition verbunden, die etwa dem 1191-Fachen der für den Menschen empfohlenen Maximaldosis entspricht. Bei Ratten war Dapagliflozin weder embryoletal noch teratogen bei Expositionen bis zum 1441-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 (Ph.Eur.) (E470b)  
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)

#### Filmüberzug

##### *Ebymect 5 mg/850 mg Filmtabletten*

Poly(vinylalkohol) (E1203)  
Macrogol 3350 (E1521)  
Talkum (E553b)  
Titandioxid (E171)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O (E172)  
Eisen(III)-oxid (E172)

##### *Ebymect 5 mg/1000 mg Filmtabletten*

Poly(vinylalkohol) (E1203)  
Macrogol 3350 (E1521)  
Talkum (E553b)  
Titandioxid (E171)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O (E172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

PVC/PCTFE/Alu-Blisterpackung.

#### Packungsgrößen

14, 28, 56 und 196 (2 Packungen mit 98) Filmtabletten in nicht perforierten Kalender-Blisterpackungen je 14 Tabletten.

60 Filmtabletten in nicht perforierten Blisterpackungen je 10 Tabletten.

60x1 Filmtabletten in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Schweden

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

#### Ebymect 5 mg/850 mg Filmtabletten

EU/1/15/1051/001 5 mg/850 mg 14 Tabletten

EU/1/15/1051/002 5 mg/850 mg 28 Tabletten

EU/1/15/1051/003 5 mg/850 mg 56 Tabletten

EU/1/15/1051/004 5 mg/850 mg 60 Tabletten

EU/1/15/1051/005 5 mg/850 mg 60 x 1 Tablette (Einzeldosis)

EU/1/15/1051/006 5 mg/850 mg 196 (2 x 98) Tabletten

#### Ebymect 5 mg/1000 mg Filmtabletten

EU/1/15/1051/007 5 mg/1000 mg 14 Tabletten

EU/1/15/1051/008 5 mg/1000 mg 28 Tabletten

EU/1/15/1051/009 5 mg/1000 mg 56 Tabletten

EU/1/15/1051/010 5 mg/1000 mg 60 Tabletten

EU/1/15/1051/011 5 mg/1000 mg 60 x 1 Tablette (Einzeldosis)

EU/1/15/1051/012 5 mg/1000 mg 196 (2 x 98) Tabletten

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. November 2015

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25. August 2020

## **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 FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- 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 FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

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

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Schweden

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

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

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

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen 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

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ebymect 5 mg/850 mg Filmtabletten  
Dapagliflozin/Metforminhydrochlorid

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) 1 H<sub>2</sub>O entsprechend 5 mg Dapagliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

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/1/15/1051/001 5 mg/850 mg 14 Tabletten  
EU/1/15/1051/002 5 mg/850 mg 28 Tabletten  
EU/1/15/1051/003 5 mg/850 mg 56 Tabletten  
EU/1/15/1051/004 5 mg/850 mg 60 Tabletten  
EU/1/15/1051/005 5 mg/850 mg 60 x 1 Tablette (Einzeldosis)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

ebymect 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

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ebymect 5 mg/850 mg Filmtabletten  
Dapagliflozin/Metforminhydrochlorid

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) 1 H<sub>2</sub>O entsprechend 5 mg Dapagliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

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/1/15/1051/006 5 mg/850 mg 196 (2 x 98) Tabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

ebymect 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**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ebymect 5 mg/850 mg Filmtabletten  
Dapagliflozin/Metforminhydrochlorid

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) 1 H<sub>2</sub>O entsprechend 5 mg Dapagliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette

98 Filmtabletten. 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. GEBEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Schweden

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1051/006 5 mg/850 mg 196 (2 x 98) Tabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

ebymect 5 mg/850 mg

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

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

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN ZUR ABGABE VON EINZELDOSEN (PERFORIERT)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ebymect 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) – Blisterpackung je 10 Tabletten**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

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

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AstraZeneca AB

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

{Sonne/Mond-Symbol}

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**KALENDER-BLISTERPACKUNGEN (NICHT PERFORIERT) – Blisterpackung je 14 Tabletten**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

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

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AstraZeneca AB

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

Mo Di Mi Do Fr Sa So  
{Sonne/Mond-Symbol}

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ebymect 5 mg/1000 mg Filmtabletten  
Dapagliflozin/Metforminhydrochlorid

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) 1 H<sub>2</sub>O entsprechend 5 mg Dapagliflozin und 1000 mg Metforminhydrochlorid.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

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/1/15/1051/007 5 mg/1000 mg 14 Tabletten  
EU/1/15/1051/008 5 mg/1000 mg 28 Tabletten  
EU/1/15/1051/009 5 mg/1000 mg 56 Tabletten  
EU/1/15/1051/010 5 mg/1000 mg 60 Tabletten  
EU/1/15/1051/011 5 mg/1000 mg 60 x 1 Tablette (Einzeldosis)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

ebymect 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

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ebymect 5 mg/1000 mg Filmtabletten  
Dapagliflozin/Metforminhydrochlorid

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) 1 H<sub>2</sub>O entsprechend 5 mg Dapagliflozin und 1000 mg Metforminhydrochlorid.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

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/1/15/1051/012 5 mg/1000 mg 196 (2 x 98) Tabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

ebymect 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**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ebymect 5 mg/1000 mg Filmtabletten  
Dapagliflozin/Metforminhydrochlorid

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) 1 H<sub>2</sub>O entsprechend 5 mg Dapagliflozin und 1000 mg Metforminhydrochlorid.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette

98 Filmtabletten. 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/1/15/1051/012 5 mg/1000 mg 196 (2 x 98) Tabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

ebymect 5 mg/1000 mg

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

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

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN ZUR ABGABE VON EINZELDOSEN (PERFORIERT)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ebymect 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) – Blisterpackung je 10 Tabletten**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

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

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AstraZeneca AB

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

{Sonne/Mond-Symbol}

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**KALENDER-BLISTERPACKUNGEN (NICHT PERFORIERT) – Blisterpackung je 14 Tabletten**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

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

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AstraZeneca AB

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

Mo Di Mi Do Fr Sa So  
{Sonne/Mond-Symbol}

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Ebymect 5 mg/850 mg Filmtabletten Ebymect 5 mg/1000 mg Filmtabletten Dapagliflozin/Metforminhydrochlorid

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

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

Ebymect enthält zwei verschiedene Wirkstoffe, genannt Dapagliflozin und Metformin. Beide gehören zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die man orale Antidiabetika nennt. Dies sind Arzneimittel, die bei Diabetes eingenommen werden.

Ebymect 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). 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. Es kann auch zur Vorbeugung von Herzerkrankungen beitragen.
- Metformin wirkt hauptsächlich, indem es die Glucoseproduktion in der Leber hemmt.

Für die Typ-2-Diabetesbehandlung:

- 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 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 ein Arzneimittel, 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 Ebymect 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 Ebymect beachten?

### **Ebymect darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Dapagliflozin, Metformin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie kürzlich 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 Erkrankungen haben, die ihre Nierenfunktion verschlechtern können, wie
  - Verlust von zu viel Wasser aus dem Körper (Dehydratation), z. B. aufgrund eines lang anhaltenden oder schweren Durchfalls oder weil Sie sich mehrfach hintereinander übergeben mussten
  - schwere Infektion
  - schwerwiegende Blutkreislaufprobleme (Schock).
- wenn Sie eine Erkrankung haben, die den Bluttransport zu den Organen beeinträchtigt, wie zum Beispiel
  - Herzinsuffizienz
  - Schwierigkeiten beim Atmen aufgrund einer akuten Erkrankung des Herzens oder der Lungen
  - kürzlich aufgetretener Herzinfarkt
  - schwerwiegende Probleme mit Ihrem Blutkreislauf (Schock).
- 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 Ebymect zusammen mit Alkohol“).

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

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

#### **Risiko einer Laktatazidose**

Ebymect 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 Ebymect 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 Ebymect 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 Ebymect einnehmen sowie während der Behandlung:**

- 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 seltene, aber schwerwiegende, manchmal lebensbedrohliche 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 „Typ-1-Diabetes“ haben, kann der Körper kein Insulin produzieren. Ebymect sollte nicht zur Behandlung dieser Erkrankung angewendet werden.
- wenn Sie sehr hohe Blutzuckerspiegel haben, die bei Ihnen zu einer Dehydratation (Verlust von zu viel Körperflüssigkeit) führen können. Mögliche Anzeichen einer Dehydratation sind in 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 unter „Einnahme/Anwendung von Ebymect zusammen mit anderen Arzneimitteln“.
- 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 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.

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

## **Operationen**

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

## **Nierenfunktion**

Ihre Nieren sollten untersucht werden, bevor Sie mit der Einnahme von Ebymect beginnen. Während der Behandlung mit diesem Arzneimittel wird Ihr Arzt einmal jährlich oder – falls Sie älter sind und/oder sich Ihre Nierenfunktion verschlechtert – auch häufiger Ihre Nierenfunktion kontrollieren.

## **Fußpflege**

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

## **Zucker im Harn**

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

## **Ältere Patienten (≥ 65 Jahre und älter)**

Wenn Sie älter sind, besteht ein höheres Risiko, dass Ihre Nieren nicht so gut funktionieren, und dass Sie mit anderen Arzneimitteln behandelt werden (siehe auch „Nierenfunktion“ oben und „Einnahme/Anwendung von Ebymect zusammen mit anderen Arzneimitteln“ unten).

## **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 Ebymect 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 Ebymect vor bzw. zum Zeitpunkt der Injektion unterbrechen. Ihr Arzt wird entscheiden, wann Sie Ihre Behandlung mit Ebymect 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 Ebymect anpassen. Es ist besonders wichtig, folgende Arzneimittel zu erwähnen:

- wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die die Harnbildung steigern (Diuretika).
- 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 (eingesetzt zur Behandlung von Entzündungen bei Erkrankungen wie Asthma und Arthritis), die eingenommen oder als Injektion oder zur Inhalation gegeben 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 Ebymect zusammen mit Alkohol**

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

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Sie sollten 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, da Metformin in kleinen Mengen in die Muttermilch übergeht. Es ist nicht bekannt, ob Dapagliflozin 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.

### **Ebymect enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. Wie ist Ebymect 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 oder zur Injektion sein, zum

Beispiel Insulin oder ein GLP-1-Rezeptoragonist. 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 Ebymect eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie mehr Ebymect-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 Ebymect vergessen haben**

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, holen Sie diese nach, sobald Sie daran denken. Wenn Sie daran denken und es schon Zeit für die Einnahme der nächsten Dosis ist, lassen Sie die versäumte Dosis aus und nehmen Sie die nächste Dosis zu Ihrer gewohnten Zeit ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge dieses Arzneimittels ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

### **Wenn Sie die Einnahme von Ebymect 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 Ebymect ab und wenden Sie sich sofort an einen Arzt, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden oder möglicherweise schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken:**

- **Laktatazidose**, sehr selten beobachtet (kann bis zu 1 von 10 000 Behandelten betreffen)  
Ebymect 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 Ebymect beenden und umgehend einen Arzt oder das nächstgelegene Krankenhaus aufsuchen**, da eine Laktatazidose zum Koma führen kann.

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

- **Diabetische Ketoazidose**, selten beobachtet (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen). Die Anzeichen einer diabetischen Ketoazidose sind (siehe auch Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“):

- erhöhte „Ketonkörper“-Konzentrationen in Ihrem Urin oder Blut
- 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 Ebymect zeitweise oder ganz zu beenden.

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

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

- **Harnwegsinfektion**, häufig beobachtet (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen). Dies sind Anzeichen einer schweren Harnwegsinfektion:

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

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

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

- **Zu niedrige Blutzuckerspiegel (Hypoglykämie)**, sehr häufig beobachtet (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen) – bei 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. Wenn Sie Anzeichen eines zu niedrigen Blutzuckerspiegels haben, nehmen Sie Traubenzuckertabletten oder einen sehr zuckerhaltigen Imbiss zu sich oder trinken Sie Fruchtsaft. Messen Sie Ihren Blutzucker, wenn möglich, und ruhen Sie sich aus.

## **Zu den weiteren Nebenwirkungen zählen:**

### **Sehr häufig**

- Übelkeit, Erbrechen
- Durchfall oder Bauchschmerzen
- Appetitlosigkeit

### **Häufig**

- Genitalinfektion (Candidose) des Penis oder der Vagina (zu den Anzeichen können Reizung, Juckreiz, ungewöhnlicher Ausfluss oder Geruch gehören)
- Rückenschmerzen
- Beschwerden beim Wasserlassen (Urinieren), Ausscheidung von mehr Wasser als üblich oder häufigeres Wasserlassen
- Veränderungen der Cholesterin- oder Fettkonzentration im Blut (im Rahmen von Laboruntersuchungen festgestellt)
- Anstieg der Anzahl der roten Blutkörperchen im Blut (durch Laboruntersuchungen festgestellt)
- Abnahme der Kreatinin-Clearance der Niere (durch Untersuchungen festgestellt) zu Behandlungsbeginn
- Geschmacksveränderungen
- Schwindel
- Hautausschlag

### **Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Verlust von zu viel Körperflüssigkeit (Dehydratisierung, zu den Anzeichen können sehr trockener oder klebriger Mund, geringe oder keine Urinausscheidung oder schneller Herzschlag gehören)
- Pilzinfektion
- Durst
- Verstopfung
- Aufwachen in der Nacht wegen Harndrangs
- Mundtrockenheit
- Gewichtsabnahme
- Anstiege von Kreatinin (durch Laboruntersuchungen des Blutes festgestellt) zu Behandlungsbeginn
- Anstiege von Harnstoff (durch Laboruntersuchungen des Blutes festgestellt)

### **Sehr selten**

- 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 Ebymect 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 Ebymect enthält

- Die Wirkstoffe sind Dapagliflozin und Metforminhydrochlorid (Metformin-HCl).  
Jede Ebymect 5 mg/850 mg Filmtablette (Tablette) enthält Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) 1 H<sub>2</sub>O, entsprechend 5 mg Dapagliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid.  
Jede Ebymect 5 mg/1000 mg Filmtablette (Tablette) enthält Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) 1 H<sub>2</sub>O, entsprechend 5 mg Dapagliflozin und 1000 mg Metforminhydrochlorid.

- Die sonstigen Bestandteile sind:
  - Tablettenkern: Hyprolose (E463), mikrokristalline Cellulose (E460(i)), Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E470b), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.).
  - Filmüberzug: Poly(vinylalkohol) (E1203), Macrogol 3350 (E1521), Talkum (E553b), Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O (E172), Eisen(III)-oxid (E172) (nur Ebymect 5 mg/850 mg).

### Wie Ebymect aussieht und Inhalt der Packung

- Ebymect 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.
- Ebymect 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.

Ebymect 5 mg/850 mg Filmtabletten und Ebymect 5 mg/1000 mg Filmtabletten sind erhältlich in PVC/PCTFE/Alu-Blisterpackungen. Die Packungsgrößen sind 14, 28, 56 und 196 (2 Packungen mit 98) Filmtabletten in nicht perforierten Kalender-Blisterpackungen je 14 Tabletten, 60 Filmtabletten in nicht perforierten Blisterpackungen je 10 Tabletten und 60x1 Filmtabletten in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

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

### Pharmazeutischer Unternehmer

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Schweden



## **Hersteller**

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Schweden

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

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

### **Danmark**

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

### **Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

### **Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

### **Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

### **Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

### **Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

### **Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

### **Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

### **España**

Esteve Pharmaceuticals, S.A.  
Tel: +34 93 446 60 00

### **Polska**

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

Laboratorio Tau, S. A.

Tel: +34 91 301 91 00

### **France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

### **Portugal**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.  
Tel.: +351 22 986 61 00

### **Hrvatska**

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

### **România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κόσπος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

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