

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

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

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Xigduo ist bei erwachsenen Patienten 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] ≥ 90 ml/min)

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

Tabelle 1. Dosierung 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. Die Anfangsdosis beträgt höchstens die Hälfte der Maximaldosis.	Die tägliche Maximaldosis beträgt 10 mg.
30–44	Die tägliche Maximaldosis beträgt 1000 mg. Die Anfangsdosis beträgt höchstens die Hälfte der Maximaldosis.	Die tägliche Maximaldosis beträgt 10 mg. Die glucosesenkende Wirksamkeit von Dapagliflozin ist reduziert.
< 30	Metformin ist kontraindiziert.	Die tägliche Maximaldosis beträgt 10 mg. Aufgrund begrenzter Erfahrung wird der Beginn einer Behandlung mit Dapagliflozin bei Patienten mit einer GFR < 25 ml/min nicht empfohlen. Die glucosesenkende Wirksamkeit von Dapagliflozin bleibt wahrscheinlich aus.

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 Tagesgesamt-dosis von Xigduo erhalten, die 10 mg Dapagliflozin entspricht, zuzüglich der Tagesgesamt-dosis von Metformin oder der Dosis, die der therapeutisch angemessenen Dosis am nächsten kommt, die bereits eingenommen wird. Wenn Xigduo in Kombination mit Insulin oder einem insulinotropen Wirkstoff, wie einem Sulfonylharnstoff, angewendet wird, kann eine niedrigere Dosis des Insulins oder des Sulfonylharnstoffs in Erwägung gezogen werden, um das Risiko für eine Hypoglykämie zu senken (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

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

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

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

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 gezo-

gen 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 Xigduo erhältlich ist, sollten statt der Fixdosiskombination die Einzelsubstanzen angewendet werden.

Siehe Tabelle 1

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

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

Xigduo ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- jeder Art von akuter metabolischer Azidose (z. B. Laktatazidose, diabetische Ketoazidose);
- diabetischem Präkoma;

- schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min) (siehe Abschnitte 4.2, 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 Xigduo vorübergehend abgesetzt und möglichst Kontakt mit einem Arzt aufgenommen werden.

Eine Behandlung mit Arzneimitteln, die die Nierenfunktion akut beeinträchtigen können (wie z. B. Antihypertonika, Diuretika und nichtsteroidale 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 Xigduo beenden und umgehend einen Arzt aufsuchen. Diagnostische Laborwerte sind ein verringerter pH-Wert des Blutes (< 7,35), erhöhte Laktatplasmaspiegel (> 5 mmol/l) sowie eine Erhöhung der Anionenlücke und des Laktat/Pyruvat-Quotienten.

Patienten mit bekannter oder vermuteter mitochondrialer Erkrankung

Bei Patienten mit bekannter mitochondrialer Erkrankung wie Mitochondriale Enzephalomyopathie mit Laktatazidose und schlaganfallähnlichen Episoden (MELAS-Syndrom) und maternal vererbter Diabetes mit Hörverlust (MIDD) wird die Anwendung von Metformin nicht empfohlen, da das Risiko einer Exazerbation der Laktatazidose und neurologischer Komplikationen be-

steht, was zu einer Verschlechterung der Krankheit führen könnte.

Treten nach der Einnahme von Metformin Anzeichen und Symptome auf, die auf MELAS-Syndrom oder MIDD hindeuten, ist die Behandlung mit Metformin unverzüglich abzusetzen und eine sofortige diagnostische Untersuchung einzuleiten.

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 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 Xigduo bei Patienten mit Typ-1-Diabetes ist bisher nicht belegt und Xigduo sollte nicht für die Behandlung von Patienten mit Typ-1-Diabetes eingesetzt werden. In Typ-1-Diabetes-mellitus-Studien wurde DKA häufig berichtet.

Nekrotisierende Fasziiitis des Perineums (Fournier-Gangrän)

Nach dem Inverkehrbringen wurden Fälle von nekrotisierender Fasziiitis des Perineums (auch als Fournier-Gangrän bezeichnet) bei weiblichen und männlichen Patienten gemeldet, die SGLT2-Hemmer einnah-

men (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 Fasziiitis Infektionen des Urogenitaltrakts oder Perinealabszesse auftreten können. Bei Verdacht auf Fournier-Gangrän ist Xigduo 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 (≥ 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 New York Heart Association (NYHA)-Klasse IV sind begrenzt.

Erhöhte Hämatokrit-Werte

Unter Behandlung mit Dapagliflozin wurden erhöhte Hämatokrit-Werte beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit ausgeprägten Hämatokritwerterhöhungen sollen überwacht und auf zugrunde liegende hämatologische Erkrankungen untersucht werden.

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

Chirurgische Eingriffe

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

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

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

Vitamin-B₁₂-Abnahme/-Mangel

Metformin kann den Vitamin-B₁₂-Serumspiegel senken. Das Risiko eines niedrigen Vitamin-B₁₂-Spiegels steigt mit zunehmender Metformin-Dosis, Behandlungsdauer und/oder bei Patienten mit Risikofaktoren, die bekanntermaßen einen Vitamin-B₁₂-Mangel verursachen. Bei Verdacht auf einen Vitamin-B₁₂-Mangel (wie z. B. bei Anämie oder Neuropathie) sollte der Vitamin-B₁₂-Serumspiegel überwacht werden. Bei Patienten mit Risikofaktoren für einen Vitamin-B₁₂-Mangel könnte eine regelmäßige Vitamin-B₁₂-Überwachung erforderlich sein. Die Metformin-Therapie sollte so lange fortgesetzt werden, wie sie toleriert wird und nicht kontraindiziert ist, und eine geeignete Korrekturbehandlung bei Vitamin-B₁₂-Mangel sollte im Einklang mit den aktuellen klinischen Leitlinien erfolgen.

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 Xigduo durchgeführt. Die folgenden Aussagen geben die für die einzelnen Wirkstoffe verfügbaren Informationen wieder.

Dapagliflozin

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Diuretika

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

Insulin und insulinotrope Wirkstoffe

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

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

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

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

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Dapagliflozin

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

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

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

Auswirkungen von Dapagliflozin auf andere Arzneimittel

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

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

Kombinationen, bei deren Anwendung Vorsicht geboten ist

Glukokortikoide (systemisch und lokal angewendet), Beta-2-Agonisten und Diuretika besitzen eine intrinsische hyperglykämische Aktivität. Der Patient sollte darüber informiert, und häufigere Blutzuckermessungen sollten vorgenommen werden, vor allem zu Beginn der Behandlung mit solchen Arzneimitteln. Falls erforderlich, sollte die Dosis des blutzuckersenkenden Arzneimittels während der Therapie mit dem anderen Arzneimittel sowie nach dessen Absetzen angepasst werden.

Einige Arzneimittel können die Nierenfunktion ungünstig beeinflussen und dadurch das Risiko einer Laktatazidose erhöhen, wie z. B. NSARs einschließlich selektiver Cyclooxygenase(COX)-2-Hemmer, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und Diuretika, insbesondere Schleifendiuretika. Zu Beginn der Behandlung mit solchen Arzneimitteln oder bei ihrer Anwendung in Kombination mit Metformin ist eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion erforderlich.

Insulin und insulinotrope Wirkstoffe

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Wenn eine Patientin eine Schwangerschaft plant sowie während der Schwangerschaft,

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

Stillzeit

Ob dieses Arzneimittel oder Dapagliflozin (und/oder seine Metaboliten) in die Muttermilch übertreten, ist nicht bekannt. Vorhandene pharmakodynamische/toxikologische Daten aus tierexperimentellen Studien haben eine Ausscheidung von Dapagliflozin/Metaboliten in die Milch gezeigt, ebenso wie pharmakologisch vermittelte Wirkungen bei den gesäugten Nachkommen (siehe Abschnitt 5.3). Metformin geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Ein Risiko für die Neugeborenen/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden.

Dieses Arzneimittel sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Die Wirkung dieses Arzneimittels oder von Dapagliflozin auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. Bei männlichen und weiblichen Ratten zeigte Dapagliflozin bei keiner der untersuchten Dosen Auswirkungen auf die Fertilität. In Bezug auf Metformin haben tierexperimentelle Studien keine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Xigduo 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.

4.8 Nebenwirkungen

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

Dapagliflozin plus Metformin

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In einer Analyse von 5 Placebo-kontrollierten Studien mit Dapagliflozin in der *Add-on*-Therapie mit Metformin ähnelten die Ergebnisse zur Sicherheit den Ergebnissen einer vorab spezifizierten, gepoolten Analyse von 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

flozin 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).

Siehe Tabelle 2

Tabelle 2. Nebenwirkungen in klinischen Studien mit Dapagliflozin und schnellfreisetzendem Metformin und Daten nach Markteinführung^a

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>		Vulvovaginitis, Balanitis und verwandte Infektionen des Genitalbereichs ^{a,b,c} Harnwegsinfektion ^{a,b,d}	Pilzinfektionen ^{**}		Nekrotisierende Fasziiitis des Perineums (Fournier-Gangrän) ^{b,i}
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Hypoglykämie (bei Anwendung mit SU oder Insulin) ^b	Vitamin- B ₁₂ - Abnahme/-Mangel ⁱ	Volumenmangel ^{b,e} Durst ^{**}	Diabetische Ketoazidose ^{b,i,k}	Laktatazidose
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>		Geschmacksstörungen [§] Schwindel			
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Gastrointestinale Symptome ^{h,§}		Verstopfung ^{**} Mundtrockenheit ^{**}		
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>					Leberfunktionsstörungen [§] Hepatitis [§]
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>		Hautausschlag ^l			Urtikaria [§] Erythem [§] Pruritus [§]
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>		Rückenschmerzen [*]			
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>		Dysurie Polyurie ^{a,f}	Nykturie ^{**}		Tubulo-interstitielle Nephritis
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>			Vulvovaginaler Pruritus ^{**} Pruritus genitalis ^{**}		
<i>Untersuchungen</i>		Erhöhter Hämatokrit ^g Verminderte renale Kreatinin-Clearance zu Behandlungsbeginn ^b Dyslipidämie ^l	Erhöhtes Kreatinin im Blut zu Behandlungsbeginn ^{**} Erhöhter Harnstoff im Blut ^{**} Gewichtsreduktion ^{**}		

^a Die Tabelle zeigt Nebenwirkungen, die anhand von 24-Wochen-Daten (Kurzzeittherapie) ungeachtet einer glykämischen *Rescue*-Therapie ermittelt wurden, mit Ausnahme der mit § gekennzeichneten (siehe unten).

^b Siehe entsprechenden Unterabschnitt für weitere Informationen.

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

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

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

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

^g 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.

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

ⁱ 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 %.

^j Siehe Abschnitt 4.4.

^k Berichtet in der kardiovaskulären *Outcome*-Studie mit Typ-2-Diabetes-Patienten (DECLARE). Die Häufigkeit basiert auf der jährlichen Rate.

^l 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

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle

der 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.

- * Berichtet bei $\geq 2\%$ der Personen und $\geq 1\%$ häufiger und bei mindestens 3 weiteren der mit Dapagliflozin 10 mg behandelten Personen im Vergleich zu Placebo.
- ** Berichtet vom Prüfer als möglicherweise zusammenhängend, wahrscheinlich zusammenhängend oder mit der Studienmedikation zusammenhängend und berichtet bei $\geq 0,2\%$ der Personen und $\geq 0,1\%$ häufiger und bei mindestens 3 weiteren mit Dapagliflozin 10 mg behandelten Personen im Vergleich zu Placebo.
- § Nebenwirkung und Häufigkeitsangaben für Metformin basieren auf Informationen der in der Europäischen Union für Metformin verfügbaren Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.

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.

Im Zusammenhang mit Dapagliflozin wurde über Fälle von Phimose/erworbener Phimose zusammen mit Infektionen des Genitalbereichs berichtet, und in einigen Fällen war eine Beschneidung erforderlich.

Nekrotisierende Faszitis 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 m² beim Ausgangswert traten in der Dapagliflozingrouppe 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 Dapagliflozingrouppe 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 Da-

pagliflozin 10 mg erhielten, bzw. bei 1,8 % der Personen, die Placebo erhielten. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder leichter Nierenfunktionsstörung (eGFR-Ausgangswert ≥ 60 ml/min/1,73 m²) wurden diese zusammengefassten Nebenwirkungen bei 1,3 % der Personen berichtet, die Dapagliflozin 10 mg erhielten, bzw. bei 0,8 % der Personen, die Placebo erhielten. Diese Nebenwirkungen waren häufiger bei Patienten mit einem eGFR-Ausgangswert ≥ 30 und < 60 ml/min/1,73 m² (18,5 % Dapagliflozin 10 mg versus 9,3 % Placebo).

Eine weitere Bewertung von Patienten, die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit den Nieren hatten, ergab, dass die meisten Serum-Kreatininänderungen von ≤ 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 m²), 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 Dapagliflozingrouppe 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 nationale Meldesystem anzuzeigen: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
 Abt. Pharmakovigilanz
 Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
 D-53175 Bonn
 Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

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 dosis-

abhängig. Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse, einschließlich Dehydratation oder Hypotonie, war ähnlich wie unter Placebo, und es gab keine klinisch bedeutsamen, dosisabhängigen Veränderungen von Laborparametern, einschließlich Serumelektrolyten und Biomarkern für die Nierenfunktion.

Im Falle einer Überdosierung sollte in Abhängigkeit vom klinischen Zustand des Patienten eine angemessene supportive Behandlung eingeleitet werden.

Metformin

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Xigduo kombiniert zwei antihyperglykämische Arzneimittel mit unterschiedlichen und komplementären Wirkmechanismen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes: Dapagliflozin, einen 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, die diastolische Funktion und den Erhalt der Nierenfunktion haben kann. Die kardialen und renalen Vorteile von Dapagliflozin hängen nicht allein vom Blutzucker-senkenden Effekt ab. Andere Effekte schließen eine Erhöhung des Hämatokrits und eine Abnahme des Körpergewichts ein.

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

ab. Daher zeigt Dapagliflozin bei Personen mit normalem Blutglucose-Wert eine geringe Neigung, eine Hypoglykämie zu verursachen. Dapagliflozin 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 Glycogensynthese.

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-Wertes und der Nüchtern-Plasmaglukose-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 unzurei-

chend 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%.

Siehe Tabelle 3

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 ($p < 0,0001$; Tabelle 4 auf Seite 9 und Tabellen 5 und 6 auf Seite 10). 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 auf Seite 9).

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

Tabelle 3. Ergebnisse einer aktiv kontrollierten Studie zum Vergleich von Dapagliflozin und Glipizid als *Add-on*-Therapie mit Metformin in Woche 52 (LOCF^a)

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

^a LOCF: letzter vorliegender Wert für jeden Patienten.

^b Randomisierte und behandelte Personen mit Ausgangswert und mindestens 1 Wirksamkeitsmessung nach Ausgangswert.

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

^d nicht unterlegen gegenüber Glipizid + Metformin.

* p-Wert < 0,0001.

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

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

Abkürzungen: QD: einmal täglich; BID: zweimal täglich.

¹ Metformin ≥ 1500 mg/Tag.

² Sitagliptin 100 mg/Tag.

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

^b Placebo-kontrollierte Studie über 16 Wochen.

^c Alle randomisierten Personen, die während der doppelblinden Kurzzeitphase mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation einnahmen.

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

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

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

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

die Veränderung des HbA1c-Wertes -0,93 % gegenüber dem Ausgangswert bei den Patienten, die mit Dapagliflozin plus Insulin mit Metformin behandelt wurden.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 9 und Tabelle 5 und 6 auf Seite 10

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 auf Seite 11) und führte zu größeren Reduktionen der FPG (im Vergleich zu den Einzelsubstanzen) sowie des Körpergewichtes (im Vergleich zu Metformin).

Kombinationsbehandlung mit Depot-Exenatid

Die Kombination von Dapagliflozin und Depot-Exenatid (einem GLP-1-Rezeptoragonisten) wurde in einer 28-wöchigen, doppelblinden, aktiv-kontrollierten Studie mit

Dapagliflozin allein und Depot-Exenatid allein bei Personen verglichen, deren glykämische Kontrolle mit Metformin allein unzureichend war (HbA1c ≥ 8 % und ≤ 12 %). Alle Behandlungsgruppen zeigten eine Reduktion des HbA1c gegenüber dem Ausgangswert. Bezüglich der HbA1c-Senkung gegenüber dem Ausgangswert zeigte sich die Dapagliflozin-10-mg-und-Depot-Exenatid-Gruppe überlegen gegenüber Dapagliflozin allein und Depot-Exenatid allein (Tabelle 8 auf Seite 11).

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 ≥ 45 bis < 60 ml/min/1,73 m² 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, Tabelle 4 und Tabellen 5 und 6 auf Seite 10). Dieser Effekt wurde in Studien über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten. In Woche 48 betrug die Differenz für Dapagliflozin als *Add-on*-Thera-

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

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

¹ Metformin (in schnellfreisetzen 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.

^a Randomisierte und behandelte Patienten mit Ausgangswert und mindestens 1 Wirksamkeitsmessung nach Ausgangswert.

^b HbA1c mittels LRM (Longitudinale Analyse wiederholter Messungen - *longitudinal repeated measures analysis*) analysiert.

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

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

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

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

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

^b Alle randomisierten Personen, die während der doppelblinden Kurzzeitphase mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation einnahmen.

^c *Least-Squares*-Mittelwert, adjustiert nach Ausgangswert und Vorhandensein eines oralen blutzuckersenkenden Arzneimittels.

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

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

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

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

Tabelle 7. Ergebnisse einer aktiv kontrollierten Studie mit Dapagliflozin in Kombinationsbehandlung mit Metformin bei nicht vorherbehandelten Patienten in Woche 24 (LOCF^a)

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

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

^b Alle randomisierten Patienten, die zumindest eine Dosis der doppelt verblindeten Studienmedikation während der kurzzeitigen Doppelblindperiode einnahmen.

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

*p-Wert < 0,0001.

pie 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 auf Seite 8), 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 und der 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 Stu-

dien führte die Behandlung mit Dapagliflozin 10 mg in Woche 24 zu einer Veränderung des systolischen Blutdrucks gegenüber dem Ausgangswert um -3,7 mmHg und des diastolischen Blutdrucks um -1,8 mmHg versus -0,5 mmHg beim systolischen und -0,5 mmHg beim diastolischen Blutdruck in der Placebo-Gruppe. Ähnliche Senkungen wurden bis zu Woche 104 beobachtet.

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

In zwei 12-wöchigen, Placebo-kontrollierten Studien wurden insgesamt 1062 Patienten mit unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes und Hypertonie (trotz vorbestehender, stabiler Behandlung mit einem ACE-Hemmer oder einem Angiotensinrezeptor-Blocker (ARB) in der einen Studie und einem ACE-Hemmer oder ARB plus eine zusätzliche antihypertensive Behandlung in der anderen Studie) mit Dapagliflozin 10 mg oder Placebo behandelt. In beiden Studien verbesserte Dapagliflozin 10 mg plus die übliche antidiabetische Behandlung in Woche 12 den HbA1c-Wert und senkte den Placebo-korrigierten systolischen Blutdruck durchschnittlich um 3,1 bzw. 4,3 mmHg.

In einer eigenen Studie mit Diabetes-Patienten mit einer eGFR ≥ 45 bis < 60 ml/min/1,73 m² 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).

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

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

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

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

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

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

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

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 ≥ 45 bis < 60 ml/min/1,73 m²)

Die Wirksamkeit von Dapagliflozin wurde in einer eigenen Studie mit Diabetes-Patienten mit einer eGFR ≥ 45 bis < 60 ml/min/1,73 m² 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).

Kardiovaskuläre und renale Endpunkte

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

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

Das mittlere Alter der Studienpopulation war 63,9 Jahre, 37,4 % waren weiblich. Insgesamt hatten 22,4 % seit ≤ 5 Jahren Diabetes, die mittlere Dauer des Diabetes betrug 11,9 Jahre. Der mittlere HbA1c-Wert betrug 8,3 % und der mittlere BMI 32,1 kg/m².

Zu Studienbeginn hatten 10,0 % der Patienten Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte. Die mittlere eGFR betrug 85,2 ml/min/1,73 m², 7,4 % der Patienten hatten eine eGFR < 60 ml/min/1,73 m² und 30,3 % der Patienten hatten Mikro- oder Makroalbuminurie (Albumin-Kreatinin-Quotient im Urin [UACR] ≥ 30 bis ≤ 300 mg/g bzw. > 300 mg/g).

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

Die primären Endpunkte waren die Zeit bis zum ersten Ereignis aus dem kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt oder ischämischem Schlaganfall (MACE) und die Zeit bis zum ersten Ereignis

Tabelle 9. Ergebnisse einer Placebo-kontrollierten Studie mit Dapagliflozin mit Diabetes-Patienten mit einer eGFR ≥ 45 bis < 60 ml/min/1,73 m² in Woche 24

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

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

^b *Least-Squares*-Mittelwert, adjustiert nach Ausgangswert.

^c Abgeleitet vom *Least-Squares*-Mittelwert, adjustiert nach Ausgangswert.

* $p < 0,001$.

aus der Kombination aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod. Die sekundären Endpunkte waren ein renaler kombinierter Endpunkt und Gesamt mortalität.

Schwere, unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse

Dapagliflozin 10 mg zeigte Nicht-Überlegenheit 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 Be-

zug auf kardiovaskulären Tod keinen Unterschied gab (Abbildung 2 auf Seite 13).

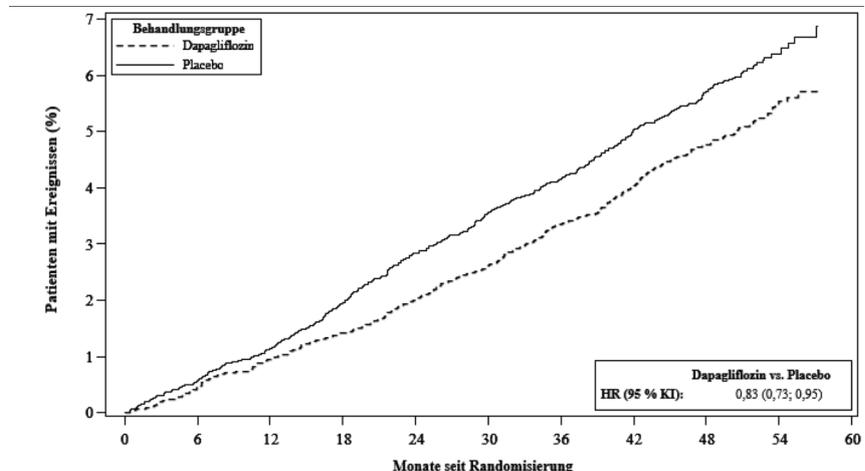
Der Nutzen der Behandlung mit Dapagliflozin gegenüber Placebo wurde bei Patienten mit und ohne bestehende kardiovaskuläre Erkrankung sowie mit und ohne Herzinsuffizienz zu Studienbeginn beobachtet und war über die Hauptsubgruppen einschließlich Alter, Geschlecht, Nierenfunktion (eGFR) und Region hinweg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

Die Ergebnisse für die primären und sekundären Endpunkte sind in Abbildung 2 auf Seite 13 dargestellt. Die Überlegenheit von Dapagliflozin gegenüber Placebo wurde für MACE nicht gezeigt ($p = 0,172$). Der renale kombinierte Endpunkt sowie die Gesamt mortalität wurden daher im Rahmen der konfirmatorischen Testprozedur nicht getestet.

Nephropathie

Dapagliflozin reduzierte das Auftreten von Ereignissen im kombinierten Endpunkt aus

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.

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

	Dapagliflozin n (%) (N=8582)	Placebo n (%) (N=8578)	Hazard Ratio (95% KI)	p-Wert
Primäre Endpunkte				
Kombination aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz/kardiovaskulärem Tod	417 (4,9)	496 (5,8)	0,83 (0,73; 0,95)	0,005
Kombination aus kardiovaskulärem Tod/Myokardinfarkt/ischämischem Schlaganfall	756 (8,8)	803 (9,4)	0,93 (0,84; 1,03)	0,172
Komponenten der kombinierten Endpunkte				
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	212 (2,5)	286 (3,3)	0,73 (0,61; 0,88)	<0,001
Kardiovaskulärer Tod	245 (2,9)	249 (2,9)	0,98 (0,82; 1,17)	0,830
Myokardinfarkt	393 (4,6)	441 (5,1)	0,89 (0,77; 1,01)	0,080
Ischämischer Schlaganfall	235 (2,7)	231 (2,7)	1,01 (0,84; 1,21)	0,916
Sekundäre Endpunkte				
Renaler kombinierter Endpunkt				
Renale Komponenten:				
Anhaltende eGFR-Abnahme	120 (1,4)	221 (2,6)	0,54 (0,43; 0,67)	<0,001
Terminale Niereninsuffizienz	6 (<0,1)	19 (0,2)	0,31 (0,13; 0,79)	0,013
Renaler Tod	6 (<0,1)	10 (0,1)	0,60 (0,22; 1,65)	0,324
Gesamtmortalität	529 (6,2)	570 (6,6)	0,93 (0,82; 1,04)	0,198

Der renale kombinierte Endpunkt ist definiert als: anhaltende, bestätigte $\geq 40\%$ ige Abnahme der eGFR zu einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² und/oder terminale Niereninsuffizienz (Dialyse ≥ 90 Tage oder Nierentransplantation, anhaltende bestätigte eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) 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.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Die Pharmakokinetik von 5 mg Dapagliflozin zweimal täglich und 10 mg Dapagliflozin einmal täglich wurde bei gesunden Probanden verglichen. Die Anwendung von 5 mg Dapagliflozin zweimal täglich ergab über einen Zeitraum von 24 Stunden ähnliche Gesamtexpositionen (AUC₀₋₂₄) 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 AUC₀₋₂₄-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 [¹⁴C]-Dapagliflozin wurden 96 % wiedergefunden, 75 % im Urin und 21 % in den Fäzes. In den Fäzes

wurden etwa 15% der Dosis als unveränderter Wirkstoff ausgeschieden.

Linearität

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

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

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

Leberfunktionsstörungen

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

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

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

Geschlecht

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

Ethnische Zugehörigkeit

Es gab zwischen weißen, schwarzen oder asiatischen Bevölkerungsgruppen keine klinisch relevanten Unterschiede in Bezug auf die systemischen Expositionen.

Körpergewicht

Es wurde festgestellt, dass die Dapagliflozin-Exposition mit steigendem Gewicht sinkt. Deshalb haben Patienten mit niedrigem Körpergewicht möglicherweise eine etwas erhöhte Exposition und Patienten mit hohem Körpergewicht eine etwas erniedrigte Exposition. Die Unterschiede in Bezug auf die Exposition wurden allerdings nicht als klinisch bedeutsam erachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik 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 µg/ml. In kontrollierten klinischen Studien überstiegen die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) von Metformin selbst bei maximaler Dosierung nicht 5 µg/ml.

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Gleichzeitige Anwendung von Dapagliflozin und Metformin

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

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

Dapagliflozin

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potenzial und zur Fertilität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In zweijährigen Kanzerogenitätsstudien induzierte Dapagliflozin über alle untersuchten Dosierungen hinweg weder bei Mäusen noch bei Ratten Tumore.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Die direkte Gabe von Dapagliflozin an nicht mehr gesäugte Jungratten und die indirekte Exposition am Ende der Trächtigkeit (Zeitspannen entsprechend dem zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester in Bezug auf die menschliche renale Reifung) und während der Stillzeit sind jeweils mit einer erhöhten Inzidenz und/oder Schwere von Dilatationen des Nierenbeckens und der Nierentubuli bei den Nachkommen verbunden.

In einer Toxizitätsstudie mit Jungtieren, bei der junge Ratten postnatal von Tag 21 bis Tag 90 direkt eine Dapagliflozin-Dosis erhielten, wurde über Dilatationen des Nierenbeckens und der Nierentubuli über alle Dosisbereiche hinweg berichtet; die Welpen-Expositionen bei der niedrigsten getesteten Dosis entsprachen dem ≥ 15-Fachen der maximal empfohlenen Dosis für den Menschen. Diese Befunde waren mit dosisabhängigen Erhöhungen des Nierengewichts und einer makroskopischen Nierenvergrößerung verbunden, die über alle Dosen hinweg beobachtet wurden. Die bei Jungtieren beobachteten Dilatationen des Nierenbeckens und der Nierentubuli waren innerhalb der etwa 1-monatigen Genesungsperiode nicht vollständig reversibel.

In einer separaten Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung erhielten trächtige Ratten ab Tag 6 der Tragzeit bis Tag 21 nach der Geburt Dosierungen, und die Welpen wurden der Substanz indirekt *in utero* und während der Stillzeit ausgesetzt. (Es wurde eine Satellitenstudie durchgeführt, um die Dapagliflozin-Expositionen in der Milch und in den Welpen zu bewerten.) Eine erhöhte Inzidenz oder Schwere von Dilatationen des Nierenbeckens wurde bei den erwachsenen Nachkommen der behandelten Muttertiere beobachtet, allerdings nur bei der höchsten getesteten Dosis (die damit verbundenen Dapagliflozin-Expositionen bei Muttertier und Welpen betragen das 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 ≥ 15 mg/kg/Tag beobachtet (in Verbindung mit Welpen-Expositionen entsprechend dem ≥ 29-Fachen der Humanwerte bei der maximal empfohlenen Dosis für den Menschen). Eine maternale Toxizität war nur bei der getesteten Höchstdosis evident; sie war auf vorübergehende Reduktionen des Körpergewichts und der Nahrungsaufnahme beschränkt. Der *no observed adverse effect level* (NOAEL) für Entwicklungstoxizität, die niedrigste getestete Dosis, ist mit einem Vielfachen der maternalen systemischen Expo-

sition 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)

Filmüberzug

Xigduo 5 mg/850 mg Filmtabletten

Poly(vinylalkohol) (E1203)
Macrogol 3350 (E1521)

Talkum (E553b)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)

Xigduo 5 mg/1000 mg Filmtabletten

Poly(vinylalkohol) (E1203)
Macrogol 3350 (E1521)
Talkum (E553b)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PCTFE/Alu-Blisterpackung.

Packungsgrößen

14, 28, 56 und 60 Filmtabletten in nicht perforierten Blisterpackungen.
60 × 1 Filmtabletten in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.
Bündelpackung mit 196 (2 Packungen mit 98) Filmtabletten in nicht perforierten Blisterpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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)

Xigduo 5 mg/850 mg Filmtabletten
EU/1/13/900/001 Xigduo 5 mg/850 mg 14 Tabletten
EU/1/13/900/002 Xigduo 5 mg/850 mg 28 Tabletten
EU/1/13/900/003 Xigduo 5 mg/850 mg 56 Tabletten
EU/1/13/900/004 Xigduo 5 mg/850 mg 60 Tabletten
EU/1/13/900/005 Xigduo 5 mg/850 mg 60 × 1 Tablette (Einzeldosis)
EU/1/13/900/006 Xigduo 5 mg/850 mg 196 (2 × 98) Tabletten (Bündelpackung)

Xigduo 5 mg/1000 mg Filmtabletten
EU/1/13/900/007 Xigduo 5 mg/1000 mg 14 Tabletten
EU/1/13/900/008 Xigduo 5 mg/1000 mg 28 Tabletten
EU/1/13/900/009 Xigduo 5 mg/1000 mg 56 Tabletten
EU/1/13/900/010 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 Tabletten
EU/1/13/900/011 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 × 1 Tablette (Einzeldosis)
EU/1/13/900/012 Xigduo 5 mg/1000 mg 196 (2 × 98) Tabletten (Bündelpackung)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Januar 2014
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. September 2018

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2025

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN

Packungen zu 56 N2 und 196 N3 Filmtabletten.

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesen Präparaten wenden Sie sich bitte an den örtlichen Vertreter:

AstraZeneca GmbH
Friesenweg 26
22763 Hamburg
Tel.: +49 40 809034100
Produktanfragen: 0800 22 88 660
E-Mail: azinfo@astrazeneca.com
www.astrazeneca.de

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

