ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dapagliflozin Day Zero 5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 5 mg Dapagliflozin.

Sonstige Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede 5 mg Tablette enthält 25 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Dapagliflozin Day Zero 5 mg Filmtabletten
Gelbe, runde Filmtablette mit der Prägung „TV“ auf der einen Seite und „5D“ auf der anderen Seite.
Durchmesser: ca. 6,8 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Typ-2-Diabetes mellitus
Dapagliflozin Day Zero ist bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 10 Jahren und älter indiziert zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung
- als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Typ-2-Diabetes.

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

Herzinsuffizienz
Dapagliflozin Day Zero ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz.

Chronische Niereninsuffizienz

Dapagliflozin Day Zero ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Typ-2-Diabetes mellitus
Die empfohlene Dosis ist 10 mg Dapagliflozin einmal täglich.

Wenn Dapagliflozin in Kombination mit Insulin oder einem insulinotropen Wirkstoff, wie z. B. einem Sulfonylharnstoff, angewendet wird, kann eine niedrigere Dosis des Insulins oder des insulinotropen Wirkstoffs in Erwägung gezogen werden, um das Risiko für eine Hypoglykämie zu senken (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Herzinsuffizienz
Die empfohlene Dosis ist 10 mg Dapagliflozin einmal täglich.

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

Besondere Patientengruppen
Nierenfunktionsstörungen
Basierend auf der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Aufgrund begrenzter Erfahrung wird der Beginn einer Behandlung mit Dapagliflozin bei Patienten mit einer GFR < 25 ml/min nicht empfohlen.

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

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

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)
Es wird keine Dosisanpassung aufgrund des Alters empfohlen.

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dapagliflozin zur Behandlung der Herzinsuffizienz oder zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Dapagliflozin Day Zero kann einmal täglich zu jeder beliebigen Tageszeit unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden. Die Tabletten müssen als Ganzes geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

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

Nierenfunktionsstörung

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

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

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

Leberfunktionsstörung

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

Anwendung bei Patienten mit Risiko für das Auftreten eines Volumenmangels und/oder Hypotonie
Aufgrund des Wirkmechanismus steigert Dapagliflozin die Diurese, dies kann zu einer mäßigen Abnahme des Blutdrucks führen, welches in klinischen Studien beobachtet wurde (siehe Abschnitt 5.1). Dies kann bei Patienten mit sehr hohem Blutzuckerspiegel ausgeprägter sein.

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

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

Diabetische Ketoazidose

Seltene Fälle von diabetischer Ketoazidose (DKA), einschließlich lebensbedrohlicher und tödlicher Fälle, wurden bei Patienten berichtet, die eine Behandlung mit Natrium-Glucose-Cotransporter-2-(SGLT-2)-Inhibitoren einschließlich Dapagliflozin erhielten. In einer Reihe von Fällen zeigte sich ein untypisches Krankheitsbild mit nur mäßig erhöhtem Blutzuckerspiegel unter 14 mmol/l (250 mg/dl).

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

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

Bei Patienten, die wegen eines größeren chirurgischen Eingriffs oder einer akuten schweren Krankheit hospitalisiert werden, ist die Behandlung zu unterbrechen. Bei diesen Patienten wird eine Überwachung der Ketonkörper-Konzentration empfohlen. Die Ermittlung der Ketonkörper-Konzentration im Blut ist der Ermittlung der Konzentration im Urin vorzuziehen. Die Behandlung mit Dapagliflozin kann fortgesetzt werden, wenn die Ketonkörper-Konzentration normal ist und sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat.

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

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

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

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

Nekrotisierende Fasziitis des Perineums (Fournier-Gangrän)

Nach dem Inverkehrbringen wurden Fälle von nekrotisierender Fasziitis des Perineums (auch als Fournier-Gangrän bezeichnet) bei weiblichen und männlichen Patienten gemeldet, die SGLT-2-Hemmer einnahmen (siehe Abschnitt 4.8).

Hierbei handelt es sich um ein seltenes, aber schwerwiegendes und potenziell lebensbedrohliches Ereignis, das einen dringenden chirurgischen Eingriff und eine Behandlung mit Antibiotika erfordert.

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

Harnwegsinfektionen

Die Glucose-Ausscheidung mit dem Harn ist möglicherweise mit einem erhöhten Risiko für Harnwegsinfektionen verbunden; daher sollte ein zeitweiliges Absetzen von Dapagliflozin während der Behandlung einer Pyelonephritis oder Urosepsis in Betracht gezogen werden.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei älteren Patienten kann das Risiko für einen Volumenmangel erhöht und eine Behandlung mit Diuretika wahrscheinlicher sein.
Bei älteren Patienten ist eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion und/oder eine Behandlung mit Antihypertensiva, die die Nierenfunktion beeinflussen können, wie *angiotensin-converting enzyme inhibitors* (ACE-I) und Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorblockern (ARB), wahrscheinlicher.
Hinsichtlich der Nierenfunktion gelten für ältere Patienten die gleichen Empfehlungen wie für alle Patienten (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8 und 5.1).

Herzinsuffizienz

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

Infiltrative Kardiomyopathie
Patienten mit infiltrativer Kardiomyopathie wurden nicht untersucht.

Chronische Niereninsuffizienz

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

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 klinischen Typ-2-Diabetes-mellitus-Langzeitstudien mit SGLT-2-Inhibitoren beobachtet worden. Ob es sich hierbei um einen Klasseneffekt handelt, ist nicht bekannt. Es ist wichtig, Patienten mit Diabetes hinsichtlich der regelmäßigen präventiven Fußpflege zu beraten.

Urin-Laborauswertungen

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

Sonstige Bestandteile
Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

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

Insulin und insulinotrope Wirkstoffe
Insulin und insulinotrope Wirkstoffe, wie Sulfonylharnstoffe, verursachen Hypoglykämie. Daher kann eine niedrigere Dosis des Insulins oder des insulinotropen Wirkstoffs erforderlich sein, um das Risiko für eine Hypoglykämie bei Anwendung in Kombination mit Dapagliflozin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zu senken (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

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

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

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Dapagliflozin

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

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

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

Auswirkungen von Dapagliflozin auf andere Arzneimittel

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

In Wechselwirkungsstudien mit gesunden Probanden, in denen hauptsächlich ein Einzeldosis-Design angewendet wurde, veränderte Dapagliflozin nicht die Pharmakokinetik von Metformin, Pioglitazon, Sitagliptin, Glimepirid, Hydrochlorothiazid, Bumetanid, Valsartan, Digoxin (einem P-gp-Substrat) oder Warfarin (S-Warfarin, einem CYP2C9-Substrat), oder die blutgerinnungshemmenden Wirkungen von Warfarin gemäß INR-Messung.

Die Kombination einer Dapagliflozin-Einzeldosis von 20 mg und Simvastatin (einem CYP3A4-Substrat) führte zu einem 19%igen Anstieg der AUC von Simvastatin und zu einem 31%igen Anstieg der AUC von Simvastatinsäure. Die Erhöhung der Expositionen gegenüber Simvastatin und Simvastatinsäure wird nicht als klinisch relevant erachtet.

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

Die Überwachung der glykämischen Kontrolle mit einem 1,5-AG-Assay wird nicht empfohlen, da 1,5-AG-Messungen bei Patienten, die SGLT-2-Inhibtoren einnehmen, für die Bewertung der glykämischen Kontrolle nicht zuverlässig sind. Es wird empfohlen, andere Methoden zur Überwachung der glykämischen Kontrolle zu verwenden.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Dapagliflozin bei Schwangeren liegen keine Daten vor. Studien an Ratten haben eine Toxizität bezüglich der Nierenausbildung während des Zeitraums gezeigt, der dem zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittel beim Menschen entspricht (siehe Abschnitt 5.3). Daher wird die Anwendung von Dapagliflozin während des zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittels nicht empfohlen.

Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit Dapagliflozin abgebrochen werden.

Stillzeit

Ob Dapagliflozin und/oder seine Metaboliten in die Muttermilch übertreten, ist nicht bekannt. Vorhandene pharmakodynamische/toxikologische Daten aus tierexperimentellen Studien haben eine Ausscheidung von Dapagliflozin/Metaboliten in die Milch gezeigt, ebenso wie pharmakologisch vermittelte Wirkungen bei den gestillten Nachkommen (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für die Neugeborenen/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Dapagliflozin sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Die Wirkung von Dapagliflozin auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. Bei männlichen und weiblichen Ratten zeigte Dapagliflozin bei keiner der untersuchten Dosen Auswirkungen auf die Fertilität.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Typ-2-Diabetes mellitus
In den klinischen Typ-2-Diabetes-Studien sind mehr als 15 000 Patienten mit Dapagliflozin behandelt worden.

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

In der kardiovaskulären *Outcome*-Studie mit Dapagliflozin bei Typ-2-Diabetes mellitus (DECLARE-Studie, siehe Abschnitt 5.1) erhielten 8574 Patienten Dapagliflozin 10 mg und 8569 erhielten Placebo über eine mediane Expositionszeit von 48 Monaten. Insgesamt betrug die Expositionszeit mit Dapagliflozin 30 623 Patientenjahre.

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

Herzinsuffizienz
In der kardiovaskulären Dapagliflozin *Outcome*-Studie bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (DAPA-HF-Studie) wurden 2368 Patienten mit Dapagliflozin 10 mg und 2368 Patienten mit Placebo über eine mediane Expositionszeit von 18 Monaten behandelt. Die Patientenpopulation schloss Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und ohne Diabetes ein sowie

Patienten mit einer eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m^2. In der kardiovaskulären Dapagliflozin Outcome-Studie bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion > 40 % (DELIVER) wurden 3126 Patienten mit Dapagliflozin 10 mg und 3127 Patienten mit Placebo über eine mediane Expositionszeit von 27 Monaten behandelt. Die Patientenpopulation schloss Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und ohne Diabetes ein sowie Patienten mit einer eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m^2.

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

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Die folgenden Nebenwirkungen wurden in den Placebo-kontrollierten klinischen Studien und auf Basis der Erfahrungen nach Markteinführung identifiziert. Keine von ihnen wurde als dosisabhängig befunden. Die unten aufgeführten Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit und Systemorganklassen (*system organ class*, SOC) klassifiziert. Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1. Nebenwirkungen aus Placebo-kontrollierten klinischen Studiena und nach Markteinführung

Systemorganklasse	**Sehr häufig**	**Häufig***	**Gelegentlich****	**Selten**	**Sehr selten**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Vulvovaginitis, Balanitis und Verwandte Infektionen Des Genitalbereichs[*,b,c] Harnwegsinfektionen[*,b,d]	Pilzinfektionen[**]		Nekrotisierende Fasziitis Des Perineums (Fournier-Gangrän)[b,i]
Stoffwechsel und	Hypoglykämie (bei Anwendung		Volumenmangel [b,e]	Diabetische	

Ernährungsstörungen	mit SU oder Insulin[b]		Durst[**]	Ketoazidose (bei Typ-2-Diabetes mellitus)[b,i,k]	
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Verstopfung[*] [*] Mundtrockenheit[**]		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag[j]			Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-und Knochenerkrankungen		Rückenschmerzen[*]			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dysurie Polyurie[*,f]	Nykturie[**]		Tubulo-interstitielle Nephritis
Erkrankungen Der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Vulvovaginaler Pruritus[**] Pruritus genitalis[**]		
Untersuchungen		Erhöhter Hämatokrit[g] Verminderte Renale Kreatinin-Clearance zu Behandlungsbeginn[b]	Erhöhtes Kreatinin im Blut zu Behandlungsbeginn[**,b] Erhöhter Harnstoff im Blut[**] Gewichtsreduktion[**]		

		Dyslipidämie[h]			

[a]Die Tabelle zeigt Daten bis zu 24 Wochen (Kurzzeittherapie), ungeachtet einer glykämischen *Rescue*-Therapie.
[b]Siehe entsprechenden Unterabschnitt für weitere Informationen.
[c]Vulvovaginitis, Balanitis und verwandte Infektionen des Genitalbereichs schließen z. B. folgende vordefinierte Standardbegriffe ein: vulvovaginale mykotische Infektion, Vaginalinfektion, Balanitis, Pilzinfektion im Genitalbereich, vulvovaginale Candidose, Vulvovaginitis, Balanitis Candida, genitale Candidose, Infektion im Genitalbereich, Infektion im Genitalbereich beim Mann, Penisinfektion, Vulvitis, bakterielle Vaginitis, Vulvaabszess.
[d]Harnwegsinfektionen schließen die folgenden Standardbegriffe ein, aufgeführt in der Reihenfolge der berichteten Häufigkeit: Harnwegsinfektionen, Cystitis, Harnwegsinfektionen mit Escherichia, Infektionen des Urogenitaltrakts, Pyelonephritis, Trigonitis, Urethritis, Niereninfektionen und Prostatitis.
[e]Volumenmangel schließt z. B. die folgenden vordefinierten Standardbegriffe ein: Dehydratisierung, Hypovolämie, Hypotonie.
[f]Polyurie schließt die folgenden Standardbegriffe ein: Pollakisurie, Polyurie, erhöhte Urinausscheidung.
[g]Mittlere Veränderungen des Hämatokriten gegenüber dem Ausgangswert betrugen 2,30 % für Dapagliflozin 10 mg versus -0,33 % für Placebo. Hämatokritwerte > 55 % wurden bei 1,3 % der mit Dapagliflozin 10 mg behandelten Personen berichtet gegenüber 0,4 % der Personen, die Placebo erhielten.
[h]Die mittlere prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert betrug für Dapagliflozin 10 mg bzw. Placebo: Gesamtcholesterin 2,5 % versus 0,0 %; HDL-Cholesterin 6,0 % versus 2,7 %; LDL-Cholesterin 2,9 % versus -1,0 %; Triglyzeride -2,7 % versus -0,7 %.
[i]Siehe Abschnitt 4.4
[j]Nebenwirkung wurde im Rahmen der Überwachung nach Markteinführung identifiziert. Hautausschlag schließt die folgenden Standardbegriffe ein, aufgeführt in der Reihenfolge der Häufigkeit in klinischen Studien: Hautausschlag, generalisierter Hautausschlag, juckender Hautausschlag, makulärer Hautausschlag, makulopapulöser Hautausschlag, pustulöser Hautausschlag, vesikulärer Hautausschlag und erythematöser Hautausschlag. In aktiv- und Placebo-kontrollierten klinischen Studien (Dapagliflozin, N = 5936, alle Kontrollen, N = 3403) war die Häufigkeit von Hautausschlag bei Dapagliflozin (1,4 %) und allen Kontrollen (1,4 %) ähnlich.
[k]Berichtet in der kardiovaskulären *Outcome*-Studie mit Typ-2-Diabetes-Patienten (DECLARE). Die Häufigkeit basiert auf der jährlichen Rate.
[*]Berichtet bei ≥ 2 % der Personen und ≥ 1 % häufiger und bei mindestens 3 weiteren der mit Dapagliflozin 10 mg behandelten Personen im Vergleich zu Placebo.
[**]Berichtet vom Prüfer als möglicherweise zusammenhängend, wahrscheinlich zusammenhängend oder mit der Studienmedikation zusammenhängend und berichtet bei ≥ 0,2 % der Personen und ≥ 0,1 % häufiger und bei mindestens 3 weiteren mit Dapagliflozin 10 mg behandelten Personen im Vergleich zu Placebo.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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

In der DAPA-HF-Studie berichtete kein Patient über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Genitalinfektionen in der Dapagliflozin-Gruppe und ein Patient in der Placebo-Gruppe. In der Dapagliflozin-Gruppe gab es 7 Patienten (0,3 %) mit unerwünschten Ereignissen, die aufgrund von Genitalinfektionen zu Abbrüchen führten, und keinen Patienten in der Placebo-Gruppe. In der DELIVER-Studie berichtete ein (< 0,1 %) Patient in jeder Behandlungsgruppe über ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von Genitalinfektionen. In der Dapagliflozin-Gruppe gab es 3 (0,1 %) Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die aufgrund von Genitalinfektionen zu Abbrüchen führten, und keinen Patienten in der Placebo-Gruppe.

In der DAPA-CKD-Studie traten bei 3 (0,1 %) Patienten in der Dapagliflozin-Gruppe schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Genitalinfektionen auf und bei keinem in der Placebo-Gruppe.

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

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

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

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

Hypoglykämie
Die Häufigkeit von Hypoglykämien hing von der Art der in der klinischen Diabetes-mellitus-Studie angewendeten Hintergrundtherapie ab.

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

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

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

In einer Studie zur *Add*-on-Therapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff wurde bis Woche 24 über keine schweren Hypoglykämie-Ereignisse berichtet. Über leichte Hypoglykämie-Ereignisse wurde bei 12,8 % der Personen berichtet, die Dapagliflozin 10 mg plus Metformin und einen Sulfonylharnstoff erhielten, und bei 3,7 % der Personen, die Placebo plus Metformin und einen Sulfonylharnstoff erhielten.
In der DECLARE-Studie wurde kein erhöhtes Risiko einer schweren Hypoglykämie für die Behandlung mit Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo beobachtet. Schwere Hypoglykämie-Ereignisse wurden bei 58 (0,7 %) der mit Dapagliflozin behandelten Patienten und bei 83 (1,0 %) der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

In der DAPA-HF-Studie wurden schwere Hypoglykämie-Ereignisse bei 4 (0,2 %) Patienten sowohl in der Dapagliflozin- als auch in der Placebo-Behandlungsgruppe berichtet. In der DELIVER-Studie wurden schwere Hypoglykämie-Ereignisse bei 6 (0,2 %) Patienten in der Dapagliflozin-Gruppe und 7

(0,2 %) in der Placebo-Gruppe berichtet. Schwere Hypoglykämie-Ereignisse wurden nur bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus beobachtet.

In der DAPA-CKD-Studie wurden schwere Hypoglykämie-Ereignisse bei 14 (0,7 %) Patienten in der Dapagliflozin-Gruppe und 28 (1,3 %) Patienten in der Placebo-Gruppe berichtet und wurden nur bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus beobachtet.

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

In der DECLARE-Studie war die Anzahl an Patienten mit Ereignissen, die auf einen Volumenmangel hinweisen, zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen: 213 (2,5 %) und 207 (2,4 %) in der Dapagliflozin- bzw. Placebogruppe. Schwere unerwünschte Ereignisse wurden bei 81 (0,9 %) bzw. 70 (0,8 %) in der Dapagliflozin- bzw. Placebogruppe berichtet. Generell waren die Ereignisse zwischen den Behandlungsgruppen über die Subgruppen Alter, Diuretika-Anwendung, Blutdruck und Anwendung von ACE-I (*angiotensin converting enzyme inhibitors*)/ARB (*angiotensin II type 1 receptor blockers*) hinweg ausgeglichen. Bei Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m2 beim Ausgangswert traten in der Dapagliflozin-Gruppe 19 schwere unerwünschte Ereignisse auf, die auf einen Volumenmangel hinwiesen, und in der Placebogruppe 13 Ereignisse.

In der DAPA-HF-Studie betrug die Anzahl an Patienten mit Ereignissen, die auf einen Volumenmangel hinweisen, 170 (7,2 %) in der Dapagliflozin-Gruppe und 153 (6,5 %) in der Placebo-Gruppe. In der Dapagliflozin-Gruppe gab es bei weniger Patienten schwere Ereignisse mit Symptomen, die auf einen Volumenmangel hinweisen (23 [1,0 %]), im Vergleich zur Placebo-Gruppe (38 [1,6 %]). Die Ergebnisse waren ähnlich, unabhängig von einem vorliegenden Diabetes bei Studienbeginn und von der eGFR bei Studienbeginn. In der DELIVER-Studie betrug die Anzahl an Patienten mit schwerwiegenden Ereignissen mit Symptomen, die auf einen Volumenmangel hinweisen, 35 (1,1 %) in der Dapagliflozin-Gruppe und 31 (1,0 %) in der Placebo-Gruppe.

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

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

In der DAPA-HF-Studie wurden DKA-Ereignisse bei 3 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus in der Dapagliflozin-Gruppe und bei keinem in der Placebo-Gruppe berichtet. In der DELIVER-Studie wurden DKA-Ereignisse bei 2 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus in der Dapagliflozin-Gruppe und bei keinem in der Placebo-Gruppe berichtet.

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

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

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

In der DAPA-HF-Studie betrug die Anzahl an Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen von Harnwegsinfektionen 14 (0,6 %) in der Dapagliflozin-Gruppe und 17 (0,7 %) in der Placebo-Gruppe. In jeder der Dapagliflozin- und Placebo-Gruppen gab es 5 (0,2 %) Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die aufgrund von Harnwegsinfektionen zu Abbrüchen führten. In der DELIVER-Studie betrug die Anzahl an Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen von Harnwegsinfektionen 41 (1,3 %) in der Dapagliflozin-Gruppe und 37 (1,2 %) in der Placebo-Gruppe. In der Dapagliflozin-Gruppe traten bei 13 (0,4 %) Patienten unerwünschte Ereignisse von Harnwegsinfektionen auf, die zu Abbrüchen führten, und bei 9 (0,3 %) in der Placebo-Gruppe.

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

Erhöhtes Kreatinin
Nebenwirkungen im Zusammenhang mit erhöhtem Kreatinin wurden zusammengefasst (z. B. verminderte renale Kreatinin-Clearance, Nierenfunktionsstörung, erhöhtes Kreatinin im Blut und verminderte glomeruläre Filtrationsrate). In den gepoolten Sicherheitsdaten aus 13 Studien wurden diese zusammengefassten Nebenwirkungen bei 3,2 % der Personen berichtet, die Dapagliflozin 10 mg erhielten, bzw. bei 1,8 % der Personen, die Placebo erhielten. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder leichter Nierenfunktionsstörung (eGFR-Ausgangswert ≥ 60 ml/min/1,73m^2) wurden diese zusammengefassten Nebenwirkungen bei 1,3 % der Personen berichtet, die Dapagliflozin 10 mg erhielten, bzw. bei 0,8 % der Personen, die Placebo erhielten. Diese Nebenwirkungen waren häufiger bei Patienten mit einem eGFR-Ausgangswert ≥ 30 und < 60 ml/min/1,73m^2 (18,5 % Dapagliflozin 10 mg versus 9,3 % Placebo).

Eine weitere Bewertung von Patienten, die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit den Nieren hatten, ergab, dass die meisten Serumkreatinin-Änderungen von ≤ 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 Dapagliflozin-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe etwas höher.

In den Studien DAPA-HF und DELIVER nahm die eGFR sowohl in der Dapagliflozin- als auch in der Placebo-Gruppe mit der Zeit ab. In DAPA-HF betrug die initiale Abnahme der mittleren eGFR -4,3 ml/min/1,73 m^2 in der Dapagliflozin-Gruppe und -1,1 ml/min/1,73 m^2 in der Placebo-Gruppe. Zum

Zeitpunkt 20 Monate war die Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert in beiden Behandlungsgruppen
ähnlich: -5,3 ml/min/1,73 m^2 bei Dapagliflozin und -4,5 ml/min/1,73 m^2 bei Placebo. In DELIVER betrug die Abnahme der mittleren eGFR nach einem Monat -3,7 ml/min/1,73 m^2 in der Dapagliflozin-Gruppe und -0,4 ml/min/1,73 m^2 in der Placebo-Gruppe. Zum Zeitpunkt 24 Monate war die Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert in beiden Behandlungsgruppen ähnlich: -4,2 ml/min/1,73 m^2 in der Dapagliflozin-Gruppe und -3,2 ml/min/1,73 m^2 in der Placebo-Gruppe.

In der DAPA-CKD-Studie nahm die eGFR sowohl in der Dapagliflozin- als auch in der Placebo-Gruppe mit der Zeit ab. Die initiale (Tag 14) Abnahme der mittleren eGFR betrug -4,0 ml/min/1,73 m2 in der Dapagliflozin-Gruppe und -0,8 ml/min/1,73 m2 in der Placebo-Gruppe. Zum Zeitpunkt 28 Monate war die Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert -7,4 ml/min/1,73 m2 in der Dapagliflozin-Gruppe und -8,6 ml/min/1,73 m2 in der Placebo-Gruppe.

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Dapagliflozin zeigte bei gesunden Probanden keine Toxizität nach Einnahme von Einzeldosen von bis zu 500 mg (dem 50-Fachen der empfohlenen Maximaldosis für den Menschen). Diese Personen hatten über eine dosisabhängige Zeitspanne (mindestens 5 Tage für die 500-mg-Dosis) nachweisbar Glucose im Urin, ohne dass über Dehydratisierung, Hypotonie oder unausgeglichenen Elektrolythaushalt berichtet wurde, und ohne klinisch bedeutsamen Effekt auf das QTc-Intervall. Die Hypoglykämie-Inzidenz war mit Placebo vergleichbar. In klinischen Studien, in denen gesunden Probanden und Patienten mit Typ-2-Diabetes 2 Wochen lang 1-mal täglich Dosen von bis zu 100 mg (dem 10-Fachen der empfohlenen Maximaldosis für den Menschen) gegeben wurden, war die Hypoglykämie-Inzidenz geringfügig höher als bei Placebo und nicht dosisabhängig. Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse, einschließlich Dehydratisierung oder Hypotonie, war ähnlich wie unter Placebo, und es gab keine klinisch bedeutsamen, dosisabhängigen Veränderungen von Laborparametern, einschließlich Serumelektrolyten und Biomarkern für die Nierenfunktion.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Natrium-Glucose-Cotransporter-2-(SGLT-2)-Inhibitoren, ATC-Code: A10BK01

Wirkmechanismus
Dapagliflozin ist ein hochpotenter (Ki: 0,55 nM), selektiver und reversibler Inhibitor des SGLT-2.

Die Inhibition von SGLT-2 durch Dapagliflozin reduziert die Reabsorbtion von Glucose aus dem

glomerulären Filtrat im proximalen renalen Tubulus bei einer gleichzeitigen Reduktion der Natrium-Reabsorbtion, was zu einer Exkretion von Glucose mit dem Urin und osmotischer Diurese führt. Daher erhöht Dapagliflozin die Abgabe von Natrium in den distalen Tubulus, was die tubuloglomeruläre Rückkopplung erhöht und den intraglomerulären Druck senkt. Kombiniert mit osmotischer Diurese führt dies zu einer Abnahme der Volumenüberladung, niedrigerem Blutdruck und einer geringeren Vorlast und Nachlast, was günstige Effekte auf das kardiale Remodeling, die diastolische Funktion und den Erhalt der Nierenfunktion haben kann. Die kardialen und renalen Vorteile von Dapagliflozin hängen nicht allein vom Blutglucose-senkenden Effekt ab und sind nicht auf Patienten mit Diabetes beschränkt, wie in den Studien DAPA-HF, DELIVER und DAPA-CKD gezeigt wurde. Andere Effekte schließen eine Erhöhung des Hämatokriten und eine Abnahme des Körpergewichts ein.

Dapagliflozin verbessert sowohl die Nüchtern- als auch die postprandialen Plasma-Glucosespiegel, indem es die renale Glucose-Reabsorption senkt und zur Glucose-Ausscheidung mit dem Harn führt. Diese Glucose-Ausscheidung (glucosurischer Effekt) wird nach der ersten Dosis beobachtet, hält über das 24-stündige Dosisintervall an und wird für die Dauer der Behandlung aufrechterhalten. Die Glucosemenge, die durch diesen Mechanismus über die Niere eliminiert wird, hängt von der Blut-Glucosekonzentration und der GFR ab.
Daher zeigt Dapagliflozin bei Personen mit normalem Blutglucose-Wert eine geringe Neigung, eine Hypoglykämie zu verursachen. Dapagliflozin behindert nicht die normale endogene Glucoseproduktion als Reaktion auf eine Hypoglykämie. Dapagliflozin wirkt unabhängig von der Insulinsekretion und Insulinwirkung. In klinischen Studien mit Dapagliflozin wurde eine Verbesserung in Bezug auf das *homeostasis model assessment* für die Betazell-Funktion (HOMA *beta-cell*) beobachtet.

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

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

Die Glucose-Ausscheidung mit dem Harn durch Dapagliflozin führt bei Personen mit Typ-2-Diabetes mellitus auch zu einer osmotischen Diurese und einer Erhöhung der Harnmenge. Die Erhöhung der Harnmenge wurde bei Personen mit Typ-2-Diabetes mellitus, die mit Dapagliflozin 10 mg behandelt wurden, bis Woche 12 aufrechterhalten und belief sich auf ca. 375 ml/Tag. Die Erhöhung der Harnmenge war mit einem leichten und vorübergehenden Anstieg der Natriumausscheidung mit dem Urin verbunden, der nicht mit Veränderungen der Serum-Natriumkonzentrationen assoziiert war.

Die Harnsäure-Exkretion mit dem Harn war ebenfalls vorübergehend erhöht (für 3-7 Tage) und wurde von einer anhaltenden Reduktion der Serum-Harnsäurekonzentration begleitet. Nach 24 Wochen bewegten sich die Reduktionen der Serum-Harnsäurekonzentrationen zwischen -48,3 bis -18,3 Mikromol/l (-0,87 bis -0,33 mg/dl).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Typ-2-Diabetes mellitus

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

Zur Bewertung der glykämischen Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin wurden vierzehn doppelblinde, randomisierte, kontrollierte klinische Studien mit 7056 erwachsenen Personen mit Typ-2-Diabetes durchgeführt; 4737 Personen wurden in diesen Studien mit Dapagliflozin behandelt. Zwölf Studien umfassten einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen Dauer, 8 mit Langzeit-Verlängerungen, die von 24 bis 80 Wochen reichten (bis zu einer Gesamtstudiendauer von 104 Wochen), eine Studie hatte einen 28-wöchigen Behandlungszeitraum, und eine Studie hatte eine Dauer von 52 Wochen mit Langzeit-Verlängerungen von 52 und 104 Wochen (Gesamtstudiendauer von 208 Wochen). Die mittlere Dauer der Diabetes-Erkrankung reichte von 1,4 bis 16,9 Jahren. Fünfzig Prozent (50 %) hatten eine leichte Nierenfunktionsstörung und 11 % hatten eine moderate Nierenfunktionsstörung. Einundfünfzig Prozent (51 %) der Personen waren männlich, 84 % waren Weiße, 8 % waren asiatischer Herkunft, 4 % waren Schwarze und 4 % waren anderer ethnischer Zugehörigkeit. Einundachtzig Prozent (81 %) der Personen hatten einen Body-Mass-Index (BMI) ≥ 27.

Darüber hinaus wurden zwei 12-wöchige, Placebo-kontrollierte Studien mit Patienten mit unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes und Hypertonie durchgeführt.

Zur Beurteilung der Wirkung auf kardiovaskuläre und renale Ereignisse wurde eine kardiovaskuläre *Outcome*-Studie (DECLARE) mit Dapagliflozin 10 mg im Vergleich zu Placebo mit 17 160 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus mit oder ohne bestehende kardiovaskuläre Erkrankung durchgeführt.

Glykämische Kontrolle

Monotherapie

Um die Sicherheit und Wirksamkeit einer Monotherapie mit Dapagliflozin bei Personen mit unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus zu bewerten, wurde eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie über die Dauer von 24 Wochen (mit einer zusätzlichen Verlängerungsperiode) durchgeführt. Die einmal tägliche Behandlung mit Dapagliflozin führte im Vergleich zu Placebo zu statistisch signifikanten ($p < 0,0001$) Reduktionen des HbA1c-Wertes (Tabelle 2).

In der Verlängerungsperiode wurden die HbA1c-Reduktionen bis Woche 102 aufrechterhalten (-0,61 % und -0,17 % adjustierte mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für Dapagliflozin 10 mg bzw. Placebo).

Tabelle 2. Ergebnisse einer Placebo-kontrollierten Studie mit Dapagliflozin als Monotherapie in Woche 24 (LOCF[a])

	Monotherapie	
	Dapagliflozin 10 mg	**Placebo**
N[b]	70	75
HbA1c (%)		
Mittlerer Ausgangswert	8.01	7.79
Veränderung zum Ausgangswert[c]	-0.89	-0.23
Differenz zu Placebo[c]	-0.66[*]	
(95 % KI)	(-0.96, -0.36)	
Personen (%), die einen HbA1c < 7 % erreichten:		
Adjustiert nach Ausgangswert	50.8[§]	31.6
Körpergewicht (kg)		
Mittlerer Ausgangswert	94.13	88.77
Veränderung zum Ausgangswert[c]	-3.16	-2.19
Differenz zu Placebo[c]	-0.97	
(95 % KI)	(-2.20, 0.25)	

[a]LOCF (*last observation carried forward*): letzter vorliegender Wert für jeden Patienten (bei Patienten mit *Rescue*-Therapie vor der *Rescue*-Therapie)

[b]Alle randomisierten Personen, die während der doppelblinden Kurzzeitphase mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation einnahmen
c *Least-Squares*-Mittelwert, adjustiert nach Ausgangswert
*p-Wert < 0,0001 versus Placebo
§Als Ergebnis des sequenziellen Testverfahrens für sekundäre Endpunkte nicht bezüglich statistischer Signifikanz evaluiert

Add-on-Kombinationstherapie
In einer 52-wöchigen, aktiv kontrollierten Nicht-Unterlegenheitsstudie (mit 52- und 104-wöchigen Verlängerungsperioden) wurde dapagliflozin bei Personen mit unzureichender glykämischer Kontrolle (HbA1c > 6,5 % und ≤ 10 %) als *Add-on*-Therapie mit Metformin im Vergleich zu einem Sulfonylharnstoff (Glipizid) als *Add-on*-Therapie zu Metformin bewertet. Die Ergebnisse zeigten im Vergleich zu Glipizid eine ähnliche mittlere Reduktion des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 52 und wiesen so eine Nicht-Unterlegenheit nach (Tabelle 3). In Woche 104 betrug die adjustierte mittlere Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert -0,32 % für Dapagliflozin und -0,14 % für Glipizid. In Woche 208 betrug die adjustierte mittlere Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert -0,10 % für Dapagliflozin und 0,20 % für Glipizid. Innerhalb der 52, 104 und 208 Wochen trat mindestens ein hypoglykämisches Ereignis bei einem signifikant kleineren Anteil an Personen in der mit Dapagliflozin behandelten Gruppe (3,5 %, 4,3 % bzw. 5,0 %) auf im Vergleich zur Gruppe, die mit Glipizid behandelt wurde (40,8 %, 47,0 % bzw. 50,0 %). Der Anteil der Personen, die in der Studie verblieben, betrug in Woche 104 und in Woche 208 in der mit Dapagliflozin behandelten Gruppe 56,2 % bzw. 39,7 % und in der mit Glipizid behandelten Gruppe 50,0 % bzw. 34,6 %.

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

Parameter	Dapagliflozin + Metformin	Glipizid + Metformin
N[b]	400	401
HbA1c (%)		
Mittlerer Ausgangswert	7.69	7.74
Veränderung zum Ausgangswert[c]	-0.52	-0.52
Differenz zu Glipizid + Metformin[c]	0.00[d]	
(95 % KI)	(-0.11, 0.11)	
Körpergewicht (kg)		
Mittlerer Ausgangswert	88.44	87.60
Veränderung zum Ausgangswert[c]	-3.22	1.44
Differenz zu Glipizid + Metformin[c]	-4.65[*]	
(95 % KI)	(-5.14, -4.17)	

[a]LOCF: letzter vorliegender Wert für jeden Patienten
[b]Randomisierte und behandelte Personen mit Ausgangswert und mindestens 1 Wirksamkeitsmessung nach Ausgangswert
[c]*Least-Squares*-Mittelwert, adjustiert nach Ausgangswert
[d]nicht unterlegen gegenüber Glipizid + Metformin
[*]p-Wert < 0,0001

Dapagliflozin als *Add-on* mit entweder Metformin, Glimepirid, Metformin und einem Sulfonylharnstoff, Sitagliptin (mit oder ohne Metformin) oder Insulin führte zu statistisch signifikanten Reduktionen des HbA1c-Wertes in Woche 24 (p < 0,0001; Tabellen 4, 5 und 6) verglichen mit Personen, die Placebo erhielten.

Die in Woche 24 beobachteten Reduktionen des HbA1c-Wertes blieben in den *Add-on*-Kombinationsstudien (Glimepirid und Insulin) gemäß den 48-Wochen-Daten (Glimepirid) und den bis zu 104-Wochen-Daten (Insulin) erhalten. In der *Add-on*-Therapie mit Sitagliptin (mit oder ohne Metformin) betrug die adjustierte mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für Dapagliflozin 10 mg und Placebo -0,30 % bzw. 0,38 % in Woche 48.
Die Reduktionen des HbA1c-Wertes im Rahmen der Studie zur *Add-on*-Therapie mit Metformin blieben bis Woche 102 erhalten (adjustierte mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert von -

0,78 % und 0,02 % für 10 mg bzw. Placebo). Im Rahmen der Studie mit Insulin (mit oder ohne zusätzlichem oral blutzuckersenkendem Arzneimittel) betrug in Woche 104 die adjustierte mittlere Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert -0,71 % für Dapagliflozin 10 mg bzw. -0,06 % für Placebo. Bei Personen, die mit Dapagliflozin 10 mg behandelt wurden, blieb die Insulin-Dosis mit einer mittleren Dosis von 76 IU/Tag in Woche 48 und 104 im Vergleich zum Ausgangswert stabil. In der Placebo-Gruppe betrug die mittlere Erhöhung gegenüber dem Ausgangswert 10,5 IU/Tag in Woche 48 bzw. 18,3 IU/Tag in Woche 104 (mittlere Dosis von 84 IU/Tag und 92 IU/Tag). Der Anteil der Personen, die in der Studie verblieben, betrug in Woche 104 in der mit Dapagliflozin 10 mg behandelten Gruppe 72,4 % und in der mit Placebo behandelten Gruppe 54,8 %.

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

	Add-on-Kombination			
	Metformin[1]		**DPP-4 Inhibitor (sitapliptin**[2]**) ± Metformin**[1]	
	Dapagliflozin 10 mg	**Placebo**	**Dapagliflozin 10 mg**	**Placebo**
N[b]	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Mittlerer Ausgangswert	7.92	8.11	7.90	7.97
Veränderung zum Ausgangswert[c]	-0.84	-0.30	-0.45	0.04
Differenz zu Placebo[c]	-0.54*		-0.48*	
(95 % KI)	(-0.74, -0.34)		(-0.62, -0.34)	
Personen (%), die einen HbA1c < 7 % erreichten:				
Adjustiert nach Ausgangswert	40.6**	25.9		
Körpergewicht (kg)	86.28	87.74	91.02	89.23
Mittlerer Ausgangswert	-2.86	-0.89	-2.14	-0.26
Veränderung zum Ausgangswert[c]	-1.97*		-1.89*	
Differenz zu Placebo[c]	(-2.63, -1.31)		(-2.37, -1.40)	

[1]Metformin ≥ 1500 mg/Tag;
[2]Sitagliptin 100 mg/Tag
[a]LOCF: letzter vorliegender Wert für jeden Patienten (bei Patienten mit *Rescue*-Therapie vor der *Rescue*-Therapie)
[b]Alle randomisierten Personen, die während der doppelblinden Kurzzeitphase mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation einnahmen
[c]*Least-Squares*-Mittelwert, adjustiert nach Ausgangswert
*p-Wert < 0,0001 versus Placebo + orales blutzuckersenkendes Arzneimittel
**p-Wert < 0,05 versus Placebo + orales blutzuckersenkendes Arzneimittel

Tabelle 5. Ergebnisse von 24-wöchigen Placebo-kontrollierten Studien mit Dapagliflozin in *Add-on*-Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid) oder Metformin und einem Sulfonylharnstoff

	***Add-on*-Kombination**			
	Sulfonylharnstoff (Glimepirid[1])		**Sulphonylurea + Metformin**[2]	
	Dapagliflozin 10 mg	**Placebo**	**Dapagliflozin 10 mg**	**Placebo**
N[a]	151	145	108	108
HbA1c (%)[b] **Mittlerer Ausgangswert**	8.07	8.15	8.08	8.24

Veränderung zum Ausgangswert[c]	-0.82	-0.13	-0.86	-0.17
Differenz zu Placebo[c] (95 % KI)	-0.68* (-0.86, -0.51)		-0.69* (-0.89, -0.49)	
Personen (%), die einen HbA1c < 7 % erreichten (LOCF)[d]				
Adjustiert nach Ausgangswert	31.7*	13.0	31.8*	11.1
Körpergewicht (kg) (LOCF)[d]				
Mittlerer Ausgangswert	80.56	80.94	88.57	90.07
Veränderung zum Ausgangswert[c]	-2.26	-0.72	-2.65	-0.58
Differenz zu Placebo[c] (95 % KI)	-1.54* (-2.17, -0.92)		-2.07* (-2.79, -1.35)	

[1]Glimepirid 4 mg/Tag;
[2]Metformin (in schnellfreisetzenden oder retardierten Darreichungsformen) ≥ 1500 mg/Tag plus die maximal verträgliche Dosis, die mindestens der halbmaximalen Dosis entsprechen muss, eines Sulfonylharnstoffs über mindestens 8 Wochen vor Einschluss.
[a]Randomisierte und behandelte Patienten mit Ausgangswert und mindestens 1 Wirksamkeitsmessung nach Ausgangswert.
[b]Spalten 1 und 2, HbA1c mittels LOCF analysiert (siehe Fußnote d); Spalten 3 und 4, HbA1c mittels LRM analysiert (siehe Fußnote e)
[c]*Least-Squares*-Mittelwert, adjustiert nach Ausgangswert
dLOCF: letzter vorliegender Wert für jeden Patienten (bei Patienten mit *Rescue*-Therapie vor der *Rescue*-Therapie)
[e]LRM (*longitudinal repeated measures analysis*) Longitudinale Analyse wiederholter Messungen
*p-Wert < 0,0001 versus Placebo + orale(s) Blutzucker-senkende(s) Arzneimittel

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

Parameter	**Dapagliflozin 10 mg + Insulin ± orale blutzuckersenkende Arzneimittel[2]**	**Placebo + Insulin ± orale blutzuckersenkende Arzneimittel[2]**
N[b]	194	193
HbA1c (%)		
Mittlerer Ausgangswert	8.58	8.46
Veränderung zum Ausgangswert[c]	-0.90	-0.30
Differenz zu Placebo[c]	-0.60*	
(95 % KI)	(-0.74, -0.45)	
Körpergewicht (kg)		
Mittlerer Ausgangswert	94.63	
Veränderung zum Ausgangswert[c]	-1.67	94.21
Differenz zu Placebo[c]	-1.68*	0.02
(95 % KI)	(-2.19, -1.18)	
Mittlere tägliche Insulin-Dosis (IU)[1]		
Mittlerer Ausgangswert	77,96	73,96
Veränderung zum Ausgangswert[c]	-1,16	5,08
Differenz zu Placebo[c]	-6,23*	
(95 % KI)	(-8,84; -3,63)	
Personen mit einer mittleren täglichen Insulin-Dosisreduktion von mind. 10 % (%)	19,7**	11.0

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

[b]Alle randomisierten Personen, die während der doppelblinden Kurzzeitphase mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation einnahmen
[c]*Least-Squares*-Mittelwert, adjustiert nach Ausgangswert und Vorhandensein eines oralen blutzuckersenkenden Arzneimittels
[*]p-Wert < 0,0001 versus Placebo + Insulin ± orales blutzuckersenkendes Arzneimittel
[**]p-Wert < 0,05 versus Placebo + Insulin ± orales blutzuckersenkendes Arzneimittel
[1]Auftitration des Insulin-Regimes (einschließlich kurz wirksamen, intermediären und basalen Insulins) war nur erlaubt, wenn Personen vordefinierte FPG-Kriterien erfüllten.
[2]Fünfzig Prozent der Personen erhielten zum Ausgangszeitpunkt Insulin als Monotherapie; 50 % erhielten 1 oder 2 orale blutzuckersenkende Arzneimittel zusätzlich zu Insulin: Von dieser letztgenannten Gruppe erhielten 80 % Metformin allein, 12 % erhielten eine Therapie mit Metformin plus Sulfonylharnstoff und die Übrigen erhielten andere orale blutzuckersenkende Arzneimittel.

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

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

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

	Dapagliflozin 10 mg + Metformin	**Dapagliflozin 10 mg**	**Metformin**
N[b]	211[b]	219[b]	208[b]
HbA1c (%)			
Ausgangswert (Mittel)	9,10	9,03	9,03
Veränderung zum Ausgangswert[c]	-1,98	-1,45	-1,44
Differenz zu Dapagliflozin[c]	-0,53[*]		
(95 % KI)	(-0,74; -0,3)		
Differenz zu Metformin[c]	-0,54[*]	-0,01	
(95 % KI)	(-0,75; -0,33)	(-0,22; 0,20)	

[a]LOCF: letzter vorliegender Wert für jeden Patienten (bei Patienten mit *Rescue*-Behandlung vor der *Rescue*- Behandlung).
[b]Alle randomisierten Patienten, die zumindest eine Dosis der doppelt verblindeten Studienmedikation während der kurzzeitigen Doppelblindperiode einnahmen.
[c]*Least-Squares*-Mittelwert, adjustiert nach Ausgangswert.
[*]p-Wert <0,0001.

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

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

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

QD=einmal täglich, QW=einmal wöchentlich, N=Anzahl an Patienten, KI=Konfidenzintervall.
[a]Adjustierte *Least-Squares*-Mittelwerte (*LS Mean*) und Behandlungsgruppendifferenz(en) der Änderung der Ausgangswerte in Woche 28 werden dargestellt anhand eines gemischten Modells mit wiederholten Messungen (MMRM) einschließlich Behandlung, Region, HbA1c-Ausgangswert Stratum (< 9,0 % oder ≥ 9,0 %), Woche sowie Behandlung durch wöchentliche Einwirkung als feststehende Faktoren und dem Ausgangswert als Kovariate.
*p < 0,001, **p < 0,01.
p-Werte sind alle adjustierte p-Werte für Multiplizität.
Analysen schließen Messungen nach *Rescue*-Therapie und nach vorzeitigem Absetzen der Studienmedikation aus.

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

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

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

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

Die Behandlung mit Dapagliflozin 10 mg als *Add-on*-Therapie mit Sitagliptin (mit oder ohne

Metformin) führte bis Woche 24 zu Reduktionen der postprandialen Glucose nach 2 Stunden, die bis zu Woche 48 anhielten.

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

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

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

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

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

Blutdruck
In einer vorab spezifizierten, gepoolten Analyse von 13 Placebo-kontrollierten Studien, führte die Behandlung mit Dapagliflozin 10 mg in Woche 24 zu einer Veränderung des systolischen Blutdrucks gegenüber dem Ausgangswert um -3,7 mmHg und des diastolischen Blutdrucks um -1,8 mmHg versus -0,5 mmHg beim systolischen und -0,5 mmHg beim diastolischen Blutdruck in der Placebo-Gruppe. Ähnliche Senkungen wurden bis zu Woche 104 beobachtet.

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

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

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

Glykämische Kontrolle bei Patienten mit moderater Nierenfunktionsstörung CKD 3A (eGFR ≥ 45 bis < 60 ml/min/1,73 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).

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 zu Placebo[b] (95 % KI)	-0,34* (-0,53; -0,15)	
Körpergewicht (kg)		
Mittlerer Ausgangswert	92,51	88,30
Veränderung zum Ausgangswert[c]	-3,42	-2,02
Differenz zu Placebo[c] (95 % KI)	-1,43 (-2,15; -0,69)	

[a] Metformin oder Metforminhydrochlorid waren Teil der üblichen Behandlung bei 69,4 % bzw. 64,0 % der Patienten in den Dapagliflozin- bzw. Placebogruppen.
[b] *Least-Squares*-Mittelwert, adjustiert nach Ausgangswert.
[c] Abgeleitet vom *Least-Squares*-Mittelwert, adjustiert nach Ausgangswert.
* $p < 0,001$

Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert ≥ 9 %

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

Kardiovaskuläre und renale Endpunkte

Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE) war eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte klinische Studie, die durchgeführt wurde, um die Wirkung von Dapagliflozin auf kardiovaskuläre Endpunkte im Vergleich zu Placebo bei Anwendung zusätzlich zur bestehenden Hintergrundtherapie zu bestimmen. Alle Patienten hatten Typ-2-Diabetes mellitus und entweder mindestens zwei zusätzliche kardiovaskuläre Risikofaktoren (Alter ≥ 55 Jahre bei Männern oder ≥ 60 Jahre bei Frauen und einen oder mehrere Faktoren von Dyslipidämie, Bluthochdruck oder gegenwärtiger Tabakkonsum) oder eine bestehende kardiovaskuläre Erkrankung. Von den 17 160 randomisierten Patienten hatten 6974 (40,6 %) eine bestehende kardiovaskuläre Erkrankung und 10 186 (59,4 %) hatten keine bestehende kardiovaskuläre Erkrankung. 8582 Patienten wurden auf Dapagliflozin 10 mg und 8578 auf Placebo randomisiert und über einen Median von 4,2 Jahren beobachtet.

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

Zu Studienbeginn hatten 10,0 % der Patienten eine 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 eine Mikro- oder Makroalbuminurie (UACR ≥ 30 bis ≤ 300 mg/g bzw. > 300 mg/g).

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

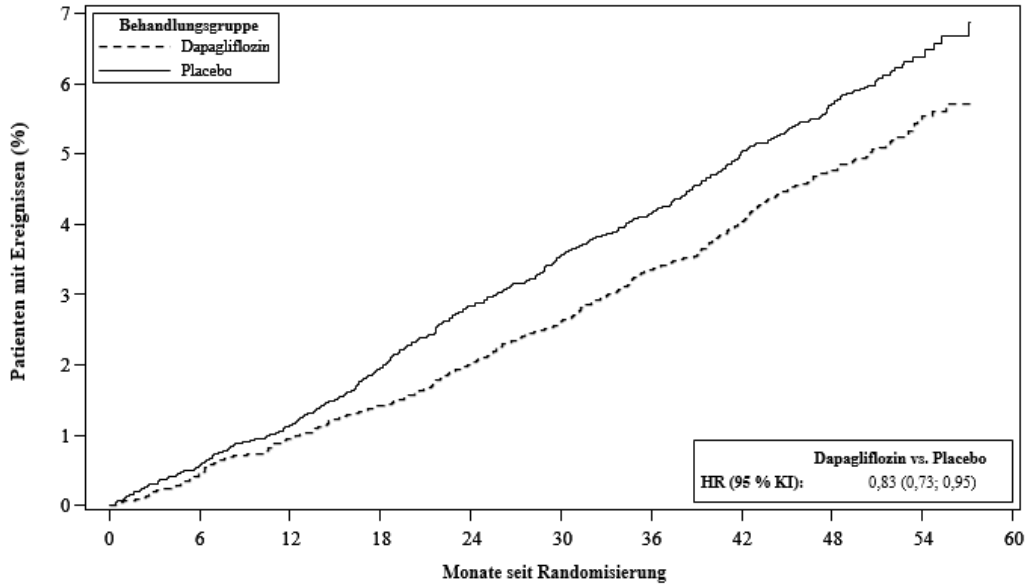
Die primären Endpunkte waren die Zeit bis zum ersten Ereignis aus dem kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt oder ischämischem Schlaganfall (MACE) und die Zeit bis zum ersten Ereignis aus der Kombination aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem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

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

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

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

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



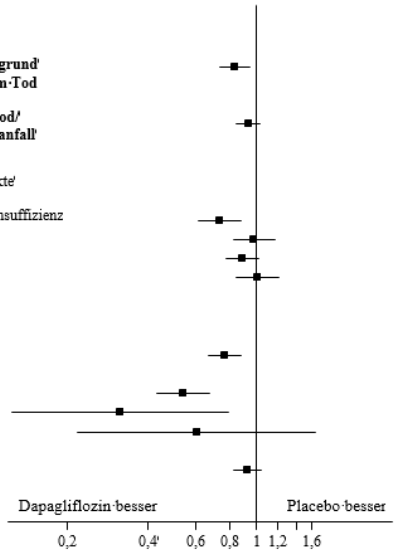
Patienten mit Risiko

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

Patienten mit Risiko entspricht der Anzahl an Patienten mit Risiko zu Beginn des Zeitraums.
HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall.

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

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



	Dapagliflozin n·(%) (N=8582)	Placebo n·(%) (N=8578)	Hazard·Ratio (95%·KI)	p-Wert
Primäre·Endpunkte				
Kombination·aus·Hospitalisierung·aufgrund·von·Herzinsuffizienz/kardiovaskulärem·Tod	417·(4,9)	496·(5,8)	0,83·(0,73;·0,95)	0,005
Kombination·aus·kardiovaskulärem·Tod/Myokardinfarkt/ischämischem·Schlaganfall	756·(8,8)	803·(9,4)	0,93·(0,84;·1,03)	0,172
Komponenten·der·kombinierten·Endpunkte				
Hospitalisierung·aufgrund·von·Herzinsuffizienz	212·(2,5)	286·(3,3)	0,73·(0,61;·0,88)	<0,001
Kardiovaskulärer·Tod	245·(2,9)	249·(2,9)	0,98·(0,82;·1,17)	0,830
Myokardinfarkt	393·(4,6)	441·(5,1)	0,89·(0,77;·1,01)	0,080
Ischämischer·Schlaganfall	235·(2,7)	231·(2,7)	1,01·(0,84;·1,21)	0,916
Sekundäre·Endpunkte				
Renaler·kombinierter·Endpunkt	370·(4,3)	480·(5,6)	0,76·(0,67;·0,87)	<0,001
Renale·Komponenten:				
Anhaltende·eGFR-Abnahme	120·(1,4)	221·(2,6)	0,54·(0,43;·0,67)	<0,001
Terminale·Niereninsuffizienz	6·(<0,1)	19·(0,2)	0,31·(0,13;·0,79)	0,013
Renaler·Tod	6·(<0,1)	10·(0,1)	0,60·(0,22;·1,65)	0,324
Gesamtmortalität	529·(6,2)	570·(6,6)	0,93·(0,82;·1,04)	0,198

Der renale kombinierte Endpunkt ist definiert als: anhaltende, bestätigte ≥ 40%ige Abnahme der eGFR zu einer eGFR < 60 ml/min/1,73 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

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

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

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

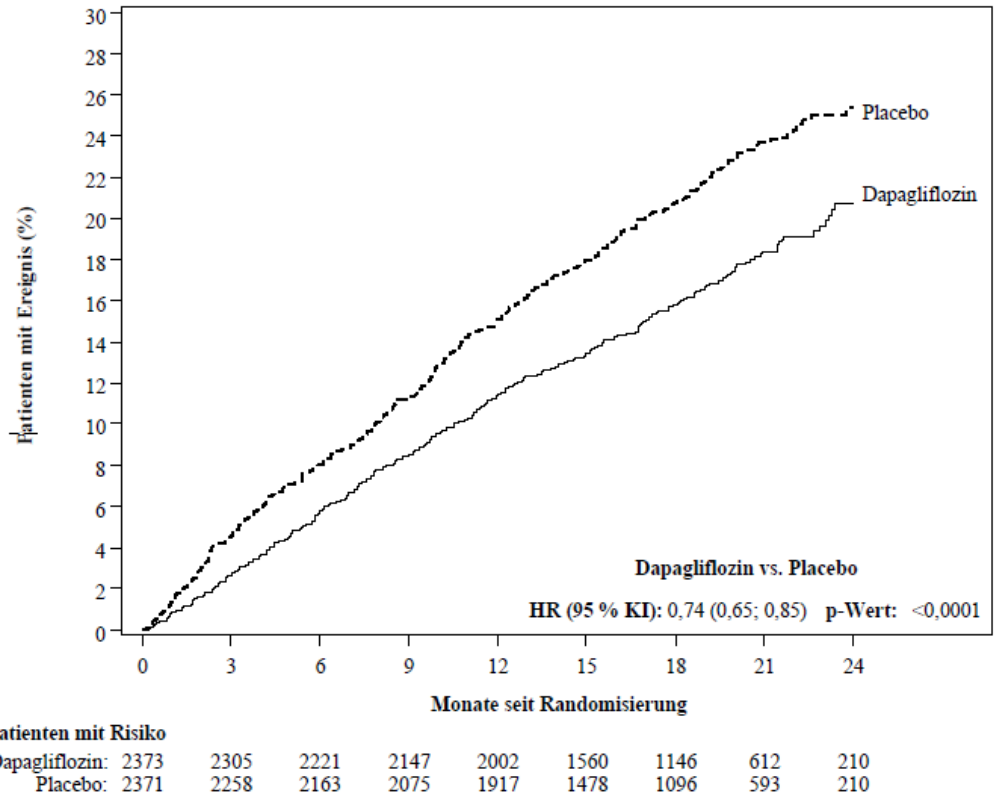
Herzinsuffizienz
DAPA-HF-Studie: Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (LVEF ≤ 40 %)
Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) war eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie an Patienten mit Herzinsuffizienz (*New York Heart Association* [NYHA] funktionale Klasse II-IV) mit reduzierter Ejektionsfraktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion [LVEF] ≤ 40 %), um den Effekt von Dapagliflozin in Ergänzung zu einer Standard-Hintergrundtherapie auf die Häufigkeit von kardiovaskulärem Tod und Verschlechterung der Herzinsuffizienz gegenüber Placebo zu bestimmen.

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

Zum Ausgangswert waren 67,5 % der Patienten als NYHA-Klasse II klassifiziert, 31,6 % als Klasse III und 0,9 % als Klasse IV, die mediane LVEF betrug 32 %. 56 % der Herzinsuffizienzen waren ischämisch, 36 % waren nicht ischämisch und bei 8 % war die Ätiologie nicht bekannt. In jeder Behandlungsgruppe hatten 42 % der Patienten einen Typ-2-Diabetes mellitus in der Vorgeschichte und weitere 3 % der Patienten in jeder Gruppe waren mit einem Typ-2-Diabetes mellitus auf Basis eines HbA1c-Wertes ≥ 6,5 % sowohl bei Studieneinschluss als auch bei Randomisierung klassifiziert. Die Patienten erhielten eine Standard-Hintergrundtherapie. 94 % der Patienten wurden mit ACE-I, ARB oder Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitoren (ARNI, 11 %) behandelt, 96 % mit Beta-Blockern, 71 % mit Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten (MRA), 93 % mit Diuretika und 26 % hatten ein implantierbares Gerät (mit Defibrillatorfunktion). Patienten mit einer eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m2 zu Studienbeginn wurden in die Studie eingeschlossen. Die mittlere eGFR betrug 66 ml/min/1,73 m2, 41 % der Patienten hatten eine eGFR < 60 ml/min/1,73 m2 und 15 % hatten eine eGFR < 45 ml/min/1,73 m^2.

Kardiovaskulärer Tod und Verschlechterung der Herzinsuffizienz
Dapagliflozin war Placebo überlegen bei der Prävention des primären zusammengesetzten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder dringendem Arztbesuch wegen Herzinsuffizienz (HR 0,74 [95 % KI 0,65; 0,85], p < 0,0001). Der Effekt wurde bereits früh beobachtet und blieb über die Dauer der Studie erhalten (Abbildung 3).

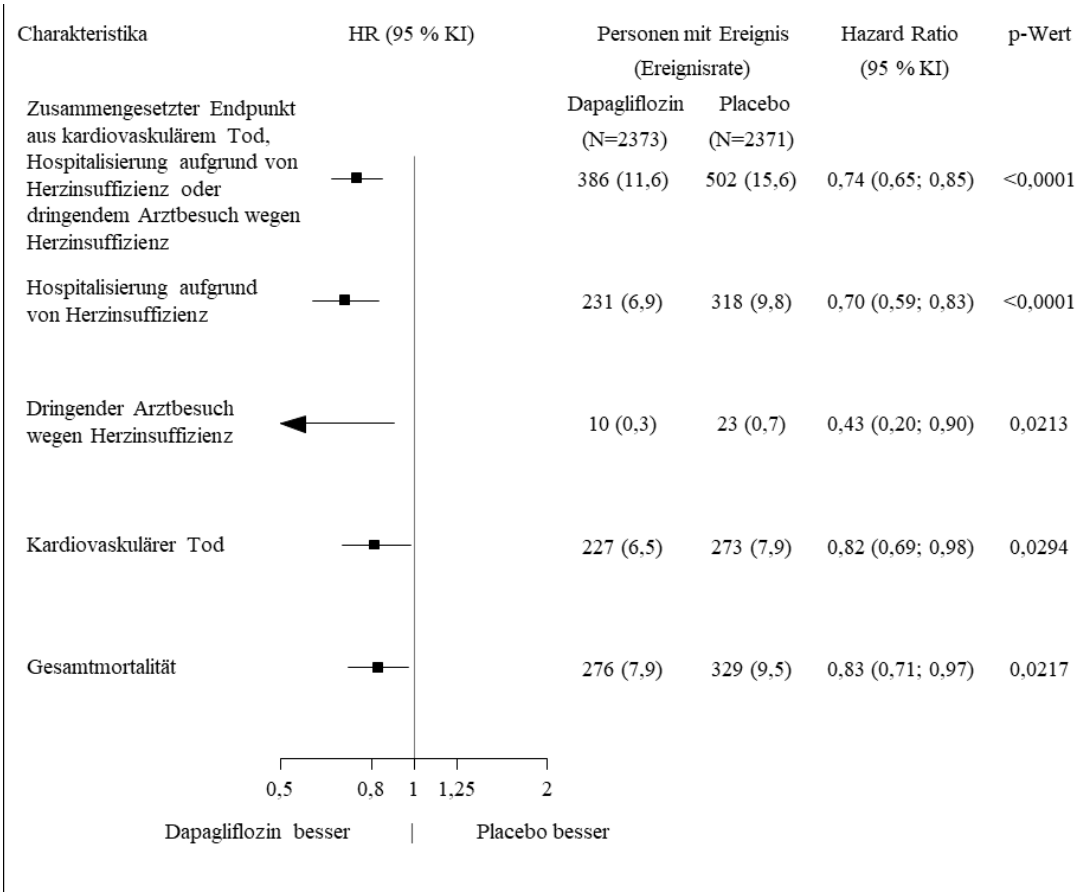
Abbildung 3: Zeit bis zum ersten Auftreten des zusammengesetzten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder dringendem Arztbesuch wegen Herzinsuffizienz



Ein dringender Arztbesuch war definiert als eine dringende, ungeplante Untersuchung durch einen Arzt, z. B. in einer Notaufnahme, und das Erfordernis einer Behandlung einer sich verschlechternden Herzinsuffizienz (anders als nur eine Erhöhung oraler Diuretika). Patienten mit Risiko entspricht der Anzahl an Patienten mit Risiko zu Beginn des Zeitraums.

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

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



Ein dringender Arztbesuch war definiert als eine dringende, ungeplante Untersuchung durch einen Arzt, z. B. in einer Notaufnahme, und das Erfordernis einer Behandlung einer sich verschlechternden Herzinsuffizienz (anders als nur eine Erhöhung oraler Diuretika). Die Anzahl erster Ereignisse für die Einzelkomponenten entspricht der tatsächlichen Anzahl erster Ereignisse für jede Komponente und summiert sich nicht auf die Anzahl der Ereignisse des zusammengesetzten Endpunkts auf. Ereignisraten werden als Anzahl an Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre der Nachuntersuchung dargestellt. Die p-Werte für die Einzelkomponenten und die Gesamtmortalität sind nominal.

Dapagliflozin reduzierte auch die Gesamtzahl an Ereignissen von Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (erstes oder wiederkehrendes) und von kardiovaskulärem Tod. Es gab 567 Ereignisse in der Dapagliflozin-Gruppe gegenüber 742 Ereignissen in der Placebo-Gruppe (Ratenverhältnis 0,75 [95 % KI 0,65; 0,88]; p = 0,0002).

Der Behandlungsvorteil von Dapagliflozin wurde bei Herzinsuffizienz-Patienten sowohl mit Typ-2-Diabetes mellitus als auch ohne Diabetes beobachtet. Dapagliflozin reduzierte den primären zusammengesetzten Endpunkt aus Häufigkeit von kardiovaskulärem Tod und Verschlechterung der Herzinsuffizienz mit einer HR von 0,75 (95 % KI 0,63; 0,90) bei Patienten mit Diabetes und einer HR von 0,73 (95 % KI 0,60; 0,88) bei Patienten ohne Diabetes.

Der Behandlungsvorteil von Dapagliflozin gegenüber Placebo war bezogen auf den primären Endpunkt auch über andere Hauptsubgruppen hinweg konsistent, einschließlich gleichzeitiger Herzinsuffizienz-Behandlung, Nierenfunktion (eGFR), Alter, Geschlecht und Region.

Ergebnisse aus Patientenbefragungen (patient reported outcome) – Herzinsuffizienz-Symptome

Der Behandlungseffekt von Dapagliflozin auf Herzinsuffizienz-Symptome wurde anhand des *Total Symptom Score of the Kansas City Cardiomyopathie* Questionnaires (KCCQ-TSS) bewertet, das Häufigkeit und Schwere von Herzinsuffizienz-Symptomen, einschließlich Fatigue, peripherin Ödemen, Dyspnoe und Orthopnoe, quantifiziert. Die Werte reichen von 0 bis 100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitsstatus darstellen.

Die Behandlung mit Dapagliflozin führte zu einem statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Nutzen bei Herzinsuffizienz-Symptomen gegenüber Placebo, wie im KCCQ-TSS anhand der Veränderung in Monat 8 gegenüber dem Ausgangswert gemessen wurde (Gewinn-Verhältnis 1,18 [95 % KI 1,11; 1,26]; p < 0,0001). Sowohl Symptomhäufigkeit als auch Symptombelastung trugen zu den Ergebnissen bei. Ein Vorteil wurde sowohl für die Verbesserung der Herzinsuffizienz-Symptome als auch für die Vermeidung der Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptome gesehen.

In einer *Responder*-Analyse war der Anteil an Patienten mit einer klinisch bedeutsamen Verbesserung bezogen auf den KCCQ-TSS vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt 8 Monate, definiert als 5 Punkte oder mehr, in der Dapagliflozin-Behandlungsgruppe höher im Vergleich zu Placebo. Der Anteil an Patienten mit einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung, definiert als 5 Punkte oder mehr, war in der Dapagliflozin-Behandlungsgruppe kleiner im Vergleich zu Placebo. Der für Dapagliflozin beobachtete Vorteil blieb auch bei Anwendung konservativerer Grenzwerte für eine größere, klinisch bedeutsame Veränderung erhalten (Tabelle 10).

Tabelle 10. Anzahl und Prozent der Patienten mit klinisch bedeutsamer Verbesserung und Verschlechterung bezogen auf den KCCQ-TSS in Monat 8

Änderung gegenüber dem Ausgangswert in Monat 8:	**Dapagliflozin 10 mg n[a]=2086**	**Placebo n[a]=2062**		
Verbesserung	**n (%) verbessert[b]**	**n (%) verbessert[b]**	***odds ratio*[c] (95 % KI)**	**p-Wert[f]**
≥ 5 Punkte	933 (44,7)	794 (38,5) 1,14	1,14 (1,06; 1,22)	0,0002
≥ 10 Punkte	689 (33,0)	579 (28,1)	1,13 (1,05; 1,22)	0,0018
≥ 15 Punkte	474 (22,7)	406 (19,7)	1,10 (1,01; 1,19)	0,0300
Verschlechterung	**n (%) verschlechtert[d]**	**n (%) verschlechtert[d]**	***odds ratio*[d] (95 % KI)**	**p-Wert[f]**
≥ 5 Punkte	537 (25,7	693 (33,6)	0,84 (0,78; 0,89)	< 0,0001
≥ 10 Punkte	395 (18,9)	506 (24,5)	0,85 (0,79; 0,92)	< 0,0001

[a] Anzahl an Patienten mit einem beobachteten KCCQ-TSS oder die vor Monat 8 verstarben.
[b] Anzahl an Patienten mit einer beobachteten Verbesserung von mindestens 5, 10 oder 15 Punkten gegenüber dem Ausgangswert. Patienten, die vor dem gegebenen Zeitpunkt verstarben, wurden als nicht verbessert gezählt.
[c] Für eine Verbesserung begünstigt eine *odds ratio* > 1 Dapagliflozin 10 mg.
[d] Anzahl an Patienten mit einer beobachteten Verschlechterung von mindestens 5 oder 10 Punkten gegenüber dem Ausgangswert. Patienten, die vor dem gegebenen Zeitpunkt verstarben, wurden als verschlechtert gezählt.
[e] Für eine Verschlechterung begünstigt eine *odds ratio* < 1 Dapagliflozin 10 mg.
[f] p-Werte sind nominal.

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

DELIVER-Studie: Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion > 40 %
Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients with PReserved Ejection Fraction Heart Failure (DELIVER) war eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie an Patienten im Alter von ≥ 40 Jahren mit Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II-IV) mit LVEF > 40 % und Anzeichen einer strukturellen Herzerkrankung, um den Effekt von Dapagliflozin auf die Häufigkeit von kardiovaskulärem Tod und Verschlechterung der Herzinsuffizienz gegenüber Placebo zu bestimmen.

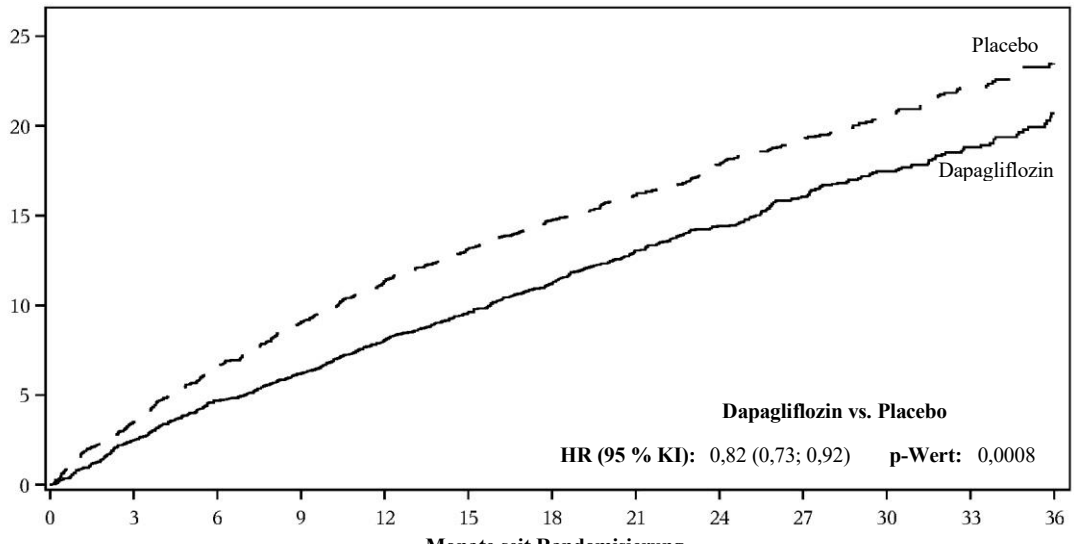
Von den 6263 Patienten wurden 3131 auf Dapagliflozin 10 mg und 3132 auf Placebo randomisiert und über einen medianen Zeitraum von 28 Monaten beobachtet. Die Studie umfasste 654 (10 %) Patienten mit subakuter Herzinsuffizienz (definiert als randomisiert während einer Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz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

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

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

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

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



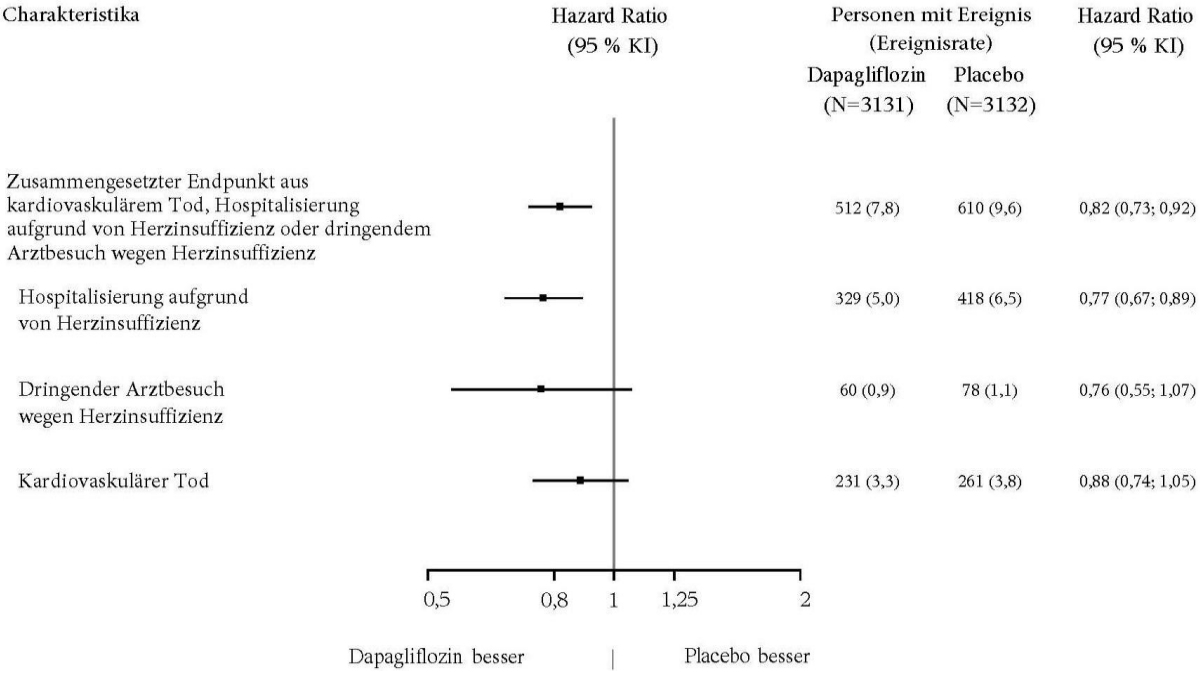
Patienten mit Risiko

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

Ein dringender Besuch wegen Herzinsuffizienz war definiert als eine dringende, ungeplante Untersuchung durch einen Arzt, z. B. in einer Notaufnahme, und das Erfordernis einer Behandlung einer sich verschlechternden Herzinsuffizienz (anders als nur eine Erhöhung oraler Diuretika). Patienten mit Risiko entspricht der Anzahl an Patienten mit Risiko zu Beginn des Zeitraums.

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

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



Ein dringender Besuch wegen Herzinsuffizienz war definiert als eine dringende, ungeplante Untersuchung durch einen Arzt, z. B. in einer Notaufnahme, und das Erfordernis einer Behandlung einer sich verschlechternden Herzinsuffizienz (anders als nur eine Erhöhung oraler Diuretika).
Die Anzahl erster Ereignisse für die Einzelkomponenten entspricht der tatsächlichen Anzahl erster Ereignisse für jede Komponente und summiert sich nicht auf die Anzahl der Ereignisse des zusammengesetzten Endpunkts auf. Ereignisraten werden als Anzahl an Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre der Nachbeobachtung dargestellt.
Der kardiovaskuläre Tod, hier als eine Komponente des primären Endpunkts dargestellt, wurde auch unter formaler Kontrolle auf Fehler 1. Art als sekundärer Endpunkt getestet.

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

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

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

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

Placebo kam es zu einer starken Verschlechterung (odds ratio 0,70 [95 % KI 0,55; 0,88]). Der Anteil an Patienten mit einer kleinen bis moderaten Verbesserung (≥ 13 Punkte) oder einer starken Verbesserung (≥ 17 Punkte) unterschied sich nicht zwischen den Behandlungsgruppen.

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

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

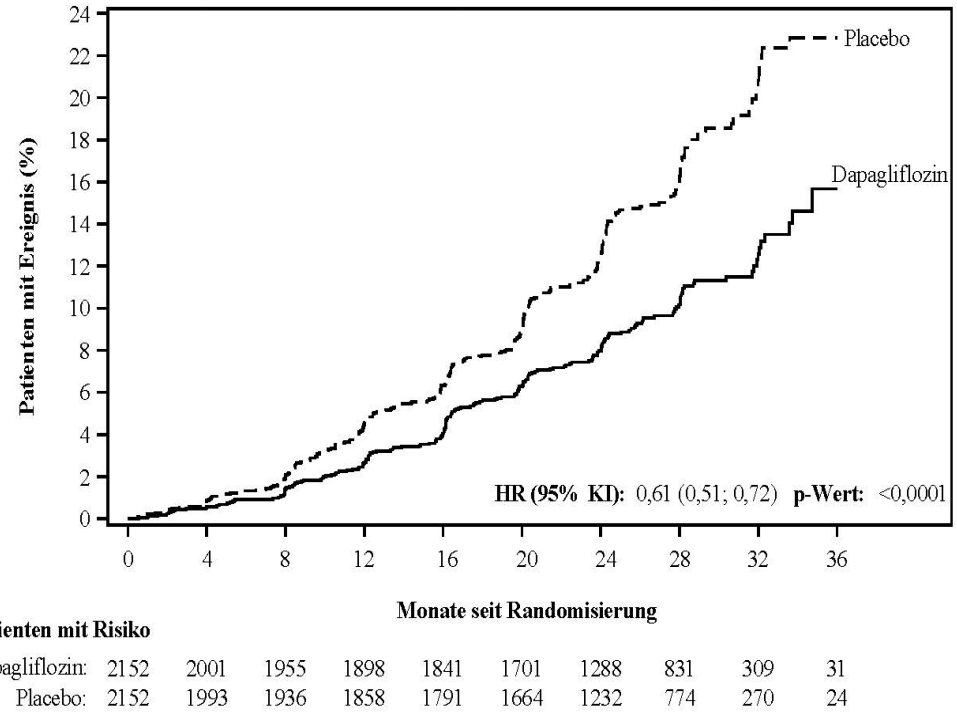
Chronische Niereninsuffizienz
Die Studie zur Bewertung der Wirkung von Dapagliflozin auf renale Ergebnisse und kardiovaskuläre Mortalität bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (DAPA-CKD) war eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (*chronic kidney disease,* CKD) mit einer eGFR ≥ 25 bis ≤ 75 ml/min/1,73 m^2 und Albuminurie (UACR ≥ 200 und ≤ 5000 mg/g), um die Wirkung von Dapagliflozin auf die Inzidenz des zusammengesetzten Endpunkts aus ≥ 50 % anhaltender Abnahme der eGFR, terminaler Niereninsuffizienz (*end-stage kidney disease*, ESKD) (definiert als eGFR anhaltend < 15 ml/min/1,73 m2, chronische Dialysebehandlung oder Erhalt einer Nierentransplantation), kardiovaskulärem oder renalem Tod bei zusätzlicher Gabe zur Standard-Hintergrundtherapie im Vergleich zu Placebo zu bestimmen.

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

Das mittlere Alter der Studienpopulation betrug 61,8 Jahre, 66,9 % waren männlich. Zu Studienbeginn betrug die mittlere eGFR 43,1 ml/min/1,73 m2 und das mediane UACR betrug 949,3 mg/g, 44,1 % der Patienten hatten eine eGFR von 30 bis < 45 ml/min/1,73 m2 und 14,5 % eine eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2. 67,5 % der Patienten hatten Typ-2-Diabetes mellitus. Die Patienten erhielten eine Standardtherapie (*standard of care*, SOC); 97,0 % der Patienten wurden mit einem Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor (ACEi) oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) behandelt.

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

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



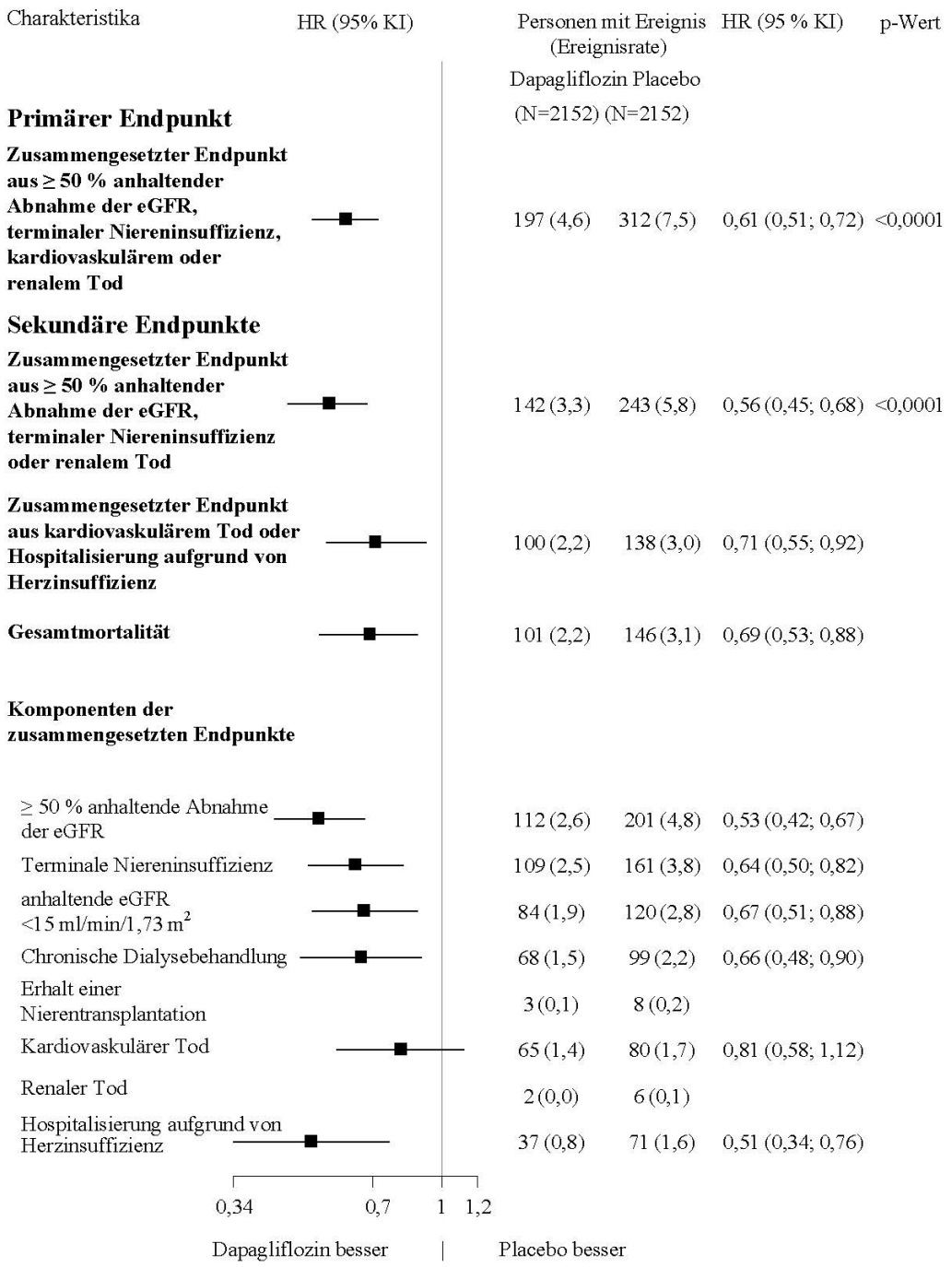
Patienten mit Risiko

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

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

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

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



Die Anzahl erster Ereignisse für die Einzelkomponenten entspricht der tatsächlichen Anzahl erster Ereignisse für jede Komponente und summiert sich nicht auf die Anzahl der Ereignisse des zusammengesetzten Endpunkts auf. Ereignisraten werden als Anzahl an Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre der Nachuntersuchung dargestellt. Hazard-Ratio-Schätzungen werden nicht für Untergruppen mit insgesamt weniger als 15 Ereignissen dargestellt, beide Arme kombiniert.

Der Behandlungsvorteil von Dapagliflozin war bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit Typ-2-Diabetes mellitus und ohne Diabetes konsistent. Dapagliflozin reduzierte den primären zusammengesetzten Endpunkt aus ≥ 50 % anhaltender Abnahme der eGFR, Erreichung der terminalen Niereninsuffizienz, kardiovaskulärem oder renalem Tod mit einer HR von 0,64 (95 % KI 0,52; 0,79) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und 0,50 (95 % KI 0,35; 0,72) bei Patienten ohne Diabetes. Der Behandlungsvorteil von Dapagliflozin gegenüber Placebo war bezogen auf den primären

Endpunkt auch über andere Hauptsubgruppen hinweg konsistent, einschließlich eGFR, Alter, Geschlecht und Region.

Kinder und Jugendliche

Typ-2-Diabetes mellitus

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

Herzinsuffizienz und chronische Niereninsuffizienz
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für das Referenzarzneimittel, das Dapagliflozin enthält, eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für die Vermeidung von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und zur Behandlung von chronischer Niereninsuffizienz gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Nach oraler Gabe wurde Dapagliflozin schnell und gut resorbiert. Die maximalen Plasmakonzentrationen (Cmax) von Dapagliflozin wurden üblicherweise innerhalb von 2 Stunden nach Gabe im nüchternen Zustand erreicht. Nach einmal täglicher Gabe von Dosen von 10 mg Dapagliflozin betrugen die geometrischen Mittel der Cmax- und AUC_{τ}-Werte von Dapagliflozin im *steady state* 158 ng/ml bzw. 628 ng h/ml. Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Dapagliflozin nach Gabe einer 10-mg-Dosis beträgt 78 %. Die Gabe zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit verringerte die Cmax von Dapagliflozin um bis zu 50 % und verlängerte tmax um ca. 1 Stunde, aber die AUC blieb verglichen mit dem Nüchternzustand unverändert. Diese Veränderungen werden nicht als klinisch bedeutsam angesehen. Daher kann Dapagliflozin unabhängig von einer Mahlzeit angewendet werden.

Verteilung

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

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

Elimination
Die mittlere terminale Halbwertszeit (t1/2) im Plasma betrug für Dapagliflozin 12,9 Stunden nach einer oralen Einzeldosis von Dapagliflozin 10 mg an gesunde Probanden. Die mittlere systemische

Gesamtclearance von intravenös angewendetem Dapagliflozin betrug 207 ml/min. Dapagliflozin und dazugehörige Metaboliten werden hauptsächlich über den Harn eliminiert, wobei weniger als 2 % als unverändertes Dapagliflozin ausgeschieden werden. Nach der Gabe einer 50-mg-Dosis von [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 im Laufe der Zeit bei wiederholter täglicher Dosierung über einen Zeitraum bis zu 24 Wochen.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen
Im *steady state* (1-mal täglich 20 mg Dapagliflozin für 7 Tage) hatten Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und leichter, moderater oder schwerer Nierenfunktionsstörung (bestimmt über die Iohexol-Plasmaclearance) mittlere systemische Dapagliflozin-Expositionen, die um 32 %, 60 % bzw. 87 % höher waren als die von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und normaler Nierenfunktion. Im *steady state* war die Glucose-Ausscheidung mit dem Harn über 24 Stunden in hohem Maße von der Nierenfunktion abhängig. 85, 52, 18 und 11 g Glucose/Tag wurden von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und normaler Nierenfunktion bzw. leichter, moderater oder schwerer Nierenfunktionsstörung ausgeschieden. Der Einfluss einer Hämodialyse auf die Dapagliflozin-Exposition ist nicht bekannt. Die Auswirkung einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die systemische Exposition wurde in einem populationspharmakokinetischen Modell untersucht. In Übereinstimmung mit früheren Ergebnissen war die vom Modell vorhergesagte AUC bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und unterschied sich nicht bedeutsam bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit Typ-2-Diabetes mellitus und ohne Diabetes.

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

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)
Bei Personen bis zu einem Alter von 70 Jahren gibt es keinen klinisch bedeutsamen Anstieg der Exposition, der allein auf dem Alter beruht. Jedoch kann eine erhöhte Exposition aufgrund der altersbedingten Abnahme der Nierenfunktion erwartet werden. Es gibt keine ausreichenden Daten, um Schlussfolgerungen in Bezug auf die Exposition bei Patienten > 70 Jahre zu ziehen.

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

Geschlecht
Es wurde abgeschätzt, dass die mittlere Dapagliflozin-AUCss bei Frauen etwa 22 % höher ist als bei Männern.

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

Körpergewicht
Es wurde festgestellt, dass die Dapagliflozin-Exposition mit steigendem Gewicht sinkt. Deshalb haben Patienten mit niedrigem Körpergewicht möglicherweise eine etwas erhöhte Exposition und Patienten

mit hohem Körpergewicht eine etwas erniedrigte Exposition. Die Unterschiede in Bezug auf die Exposition wurden allerdings nicht als klinisch bedeutsam erachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

In einer separaten Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung erhielten trächtige Ratten ab Tag 6 der Tragzeit bis Tag 21 nach der Geburt Dosierungen, und die Welpen wurden der Substanz indirekt *in utero* und während der Stillzeit ausgesetzt. (Es wurde eine Satellitenstudie durchgeführt, um die Dapagliflozin-Expositionen in der Milch und in den Welpen zu bewerten.) Eine erhöhte Inzidenz oder Schwere von Dilatationen des Nierenbeckens wurde bei den erwachsenen Nachkommen der behandelten Muttertiere beobachtet, allerdings nur bei der höchsten getesteten Dosis (die damit verbundenen Dapagliflozin-Expositionen bei Muttertier und Welpen betrugen das 1415-Fache bzw. 137-Fache der Humanwerte bei der maximal empfohlenen Dosis für den Menschen).
Eine zusätzliche Entwicklungstoxizität beschränkte sich auf eine dosisabhängige Gewichtsabnahme der Welpen und wurde nur bei einer Dosis von ≥ 15 mg/kg/Tag beobachtet (in Verbindung mit Welpen-Expositionen entsprechend dem ≥ 29-Fachen der Humanwerte bei der maximal empfohlenen Dosis für den Menschen). Eine maternale Toxizität war nur bei der getesteten Höchstdosis evident; sie war auf vorübergehende Reduktionen des Körpergewichts und der Nahrungsaufnahme beschränkt. Der *no observed adverse effect level* (NOAEL) für Entwicklungstoxizität, die niedrigste getestete Dosis, ist mit einem Vielfachen der maternalen systemischen Exposition verbunden, die etwa dem 19-Fachen der Humanwerte bei der für den Menschen empfohlenen Maximaldosis entspricht.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Mikrokristalline Cellulose
Lactose
Crospovidon (Typ A)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Natriumstearylfumarat (Ph.Eur.)

Filmüberzug:
Poly(vinylalkohol)
Macrogol 3350
Titandioxid (E171)
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)
Natriumdodecylsulfat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Aluminium/PVC-Aluminium Blister.
Packungsgrößen mit 28 Filmtabletten in Kalenderblisterpackungen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Day Zero ehf.
Reykjavíkurvegi 62
220 Hafnarfjörður
Island

8. ZULASSUNGSNUMMER

7002568.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29 Juli 2023

10. STAND DER INFORMATION

10/2024