

Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Forxiga® (Dapagliflozin)

Indikation

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

- Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird;
- Add-on-Kombinationstherapie in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker, zusammen mit einer Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren.

Bewertung

Das zur Behandlung des Typ-2-Diabetes zur Verfügung stehende orale Antidiabetikum Dapagliflozin ist ein selektiver Inhibitor des Natrium-Glukose-Cotransporters 2 (SGLT-2), der zu einer verringerten renalen Reabsorption der Glukose führt und durch vermehrte Glukoseausscheidung mit dem Harn die Plasmaglukosespiegel senkt. Dapagliflozin wirkt unabhängig von der Insulinsekretion und der Insulinwirkung.

Primärer Endpunkt in den Zulassungsstudien war die Veränderung des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert, in einer Studie die Gewichtsreduzierung. Dapagliflozin zeigte – allein und in Kombination mit anderen Antidiabetika – eine stärkere Senkung des HbA_{1c} als Placebo. Dapagliflozin führte in der Add-on-Therapie zu einer moderaten, in der Monotherapie zu keiner Gewichtsreduzierung.

Endpunktstudien zur Prävention diabetischer Komplikationen fehlen zu Dapagliflozin bisher ebenso wie Studien zu Effekten auf kardiovaskuläre Erkrankungen und Angaben zur Letalität und Langzeitsicherheit.

Das Hypoglykämierisiko unter der Monotherapie mit Dapagliflozin ist auf Placeboniveau, in der Add-on-Therapie mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin führt es zu höheren Hypoglykämieraten als Placebo.

Bei mit Dapagliflozin behandelten Patienten traten im Vergleich zu Placebo Genital- und Harnwegsinfektionen häufiger auf. In den vorliegenden klinischen Studien traten bei den mit Dapagliflozin behandelten Patienten bösartige Blasen- und Brusttumoren häufiger auf als unter Placebo. Im Rahmen eines von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) geforderten Risk Management Plans muss der Hersteller weitere Studiendaten vorlegen und eine epidemiologische Studie zur Beurteilung der Inzidenz von Tumoren durchführen.

Dapagliflozin kann als Mittel der 3. Wahl eingesetzt werden, wenn Metformin oder Glibenclamid als Monotherapie oder die Kombination von Metformin und Glibenclamid nicht angezeigt sind oder nicht vertragen werden.

Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) hat für Dapagliflozin bisher keine Zulassung erteilt. Die FDA verlangt die Vorlage weiterer Daten, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Dapagliflozin besser beurteilen zu können.

Pharmakologie und klinische Studien

Dapagliflozin ist ein selektiver und reversibler Inhibitor des Natrium-Glukose-Cotransporters 2 (SGLT-2). SGLT-2 wird selektiv in der Niere exprimiert und ist der Haupttransporter, der für die Reabsorption von Glukose aus dem glomerulären Filtrat zurück in den Kreislauf verantwortlich ist. Dapagliflozin verbessert sowohl die Nüchtern- als auch die postprandialen Plasmaglukosespiegel, indem es die renale Glukosereabsorption senkt und zur Glukoseausscheidung mit dem Harn

führt. Die Glukosemenge, die durch diesen Mechanismus über die Niere eliminiert wird, hängt von der Blutglukosekonzentration und der glomerulären Filtrationsrate (GFR) ab. Dapagliflozin behindert nicht die normale endogene Glukoseproduktion als Reaktion auf eine Hypoglykämie und wirkt unabhängig von der Insulinsekretion und Insulinwirkung.

Zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin wurden elf doppelblinde, randomisierte, kontrollierte klinische Studien mit 5693 Patienten mit Typ-2-Diabetes durchgeführt; 3939 Personen wurden in diesen Studien mit Dapagliflozin behandelt. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert, in einer Studie die Gewichtsreduzierung. In der zugelassenen Dosierung von 10 mg senkte Dapagliflozin in der Monotherapie den HbA_{1c} nach 24 Wochen um 0,7 %, in der Add-on-Therapie mit anderen Antidiabetika um 0,5–0,7 % im Vergleich zu Placebo¹.

Tabelle 1: Ergebnisse einer placebokontrollierten Studie mit Dapagliflozin als **Monotherapie** in Woche 24

	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	p-Wert für Überlegenheit
Patienten (n)	70	75	–
HbA _{1c} (%) Veränderung zum Ausgangswert	–0,89	–0,23	p < 0,0001

Tabelle 2: Ergebnisse einer placebokontrollierten Studie mit Dapagliflozin als **Add-on-Kombination mit Metformin** in Woche 24

	Metformin + Dapagliflozin 10 mg	Metformin +Placebo	p-Wert für Überlegenheit
Patienten (n)	135	137	–
HbA _{1c} (%) Veränderung zum Ausgangswert	–0,84	–0,30	p < 0,0001

Tabelle 3: Ergebnisse einer placebokontrollierten Studie mit Dapagliflozin als **Add-on-Kombination mit Glimepirid** in Woche 24

	Glimepirid + Dapagliflozin 10 mg	Glimepirid +Placebo	p-Wert für Überlegenheit
Patienten (n)	151	145	–
HbA _{1c} (%) Veränderung zum Ausgangswert	–0,82	–0,13	p < 0,0001

Tabelle 4: Ergebnisse einer placebokontrollierten Studie mit Dapagliflozin als **Add-on-Kombination mit Pioglitazon** in Woche 24

	Pioglitazon + Dapagliflozin 10 mg	Pioglitazon +Placebo	p-Wert für Überlegenheit
Patienten (n)	140	139	–
HbA _{1c} (%) Veränderung zum Ausgangswert	–0,97	–0,42	p < 0,0001

¹ Weitere Studienergebnisse sind dem Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht (EPAR) zu entnehmen.

Tabelle 5: Ergebnisse einer placebokontrollierten Studie mit Dapagliflozin in Kombination mit Insulin (allein oder mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln) in Woche 24

	Dapagliflozin 10 mg + Insulin ± orale blutzucker- senkende Arzneimittel	Placebo	p-Wert für Überlegenheit
Patienten (n)	194	193	–
HbA _{1c} (%) Veränderung zum Ausgangswert	–0,90	–0,30	p < 0,0001

Tabelle 6: Ergebnisse einer placebokontrollierten Studie mit Dapagliflozin als Add-on-Kombination mit Metformin in Woche 24

	Metformin + Dapagliflozin 10 mg	Metformin +Placebo	p-Wert für Überlegenheit
Patienten (n)	89	91	–
Gewichtsreduzierung (kg) Veränderung zum Ausgangswert	–2,96	–0,88	p < 0,0001

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die Häufigkeit von leichten Hypoglykämie-Ereignissen war innerhalb der Behandlungsgruppen, einschließlich der Placebogruppe, ähnlich (< 4 %). 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 aber höhere Hypoglykämieraten auf.

Sehr häufig (≥ 1/10): Hypoglykämie (bei Anwendung mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin).

Häufig (≥ 1/100, < 1/10): Vulvovaginitis, Balanitis und verwandte Infektionen des Genitalbereichs, Harnwegsinfektionen, Dysurie, Polyurie, Rückenschmerzen, Dyslipidämie, erhöhter Hämatokrit.

Gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100): vulvovaginaler Pruritus, Volumenmangel, Durst, Verstopfung, Hyperhidrose, Nykturie, erhöhtes Kreatinin im Blut, erhöhter Harnstoff im Blut.

Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen:

- Dapagliflozin kann den diuretischen Effekt von Thiazid- und Schleifendiuretika verstärken und das Risiko für eine Dehydratation und eine Hypotonie erhöhen.
- Bisher vorliegende Wechselwirkungsstudien deuten darauf hin, dass die Pharmakokinetik von Dapagliflozin durch Metformin, Pioglitazon, Sitagliptin, Glimepirid, Hydrochlorothiazid, Valsartan oder Simvastatin nicht verändert wird.
- Anhand bisher vorliegender Studienergebnisse scheint Dapagliflozin die Pharmakokinetik von Metformin, Pioglitazon, Sitagliptin, Glimepirid, Hydrochlorothiazid, Valsartan, Digoxin oder Warfarin oder die blutgerinnungshemmenden Wirkungen von Warfarin gemäß INR-Messung nicht zu beeinflussen.

Kontraindikationen:

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Postfach 12 08 64
10598 Berlin

Telefon 030 400456-500
Telefax 030 400456-555

sekretariat@akdae.de
www.akdae.de

Warnhinweise:

- Dapagliflozin sollte nicht bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus oder zur Behandlung einer diabetischen Ketoazidose angewendet werden.
- Anwendung bei Patienten mit Risiko für das Auftreten eines Volumenmangels, Hypotonie und/oder Störungen des Elektrolythaushalts:
 - Dapagliflozin steigert aufgrund des Wirkmechanismus die Diurese, verbunden mit einer mäßigen Abnahme des Blutdrucks, die bei Patienten mit sehr hohem Blutzuckerspiegel ausgeprägter sein kann.
 - Dapagliflozin sollte nicht eingesetzt werden bei Patienten, die Schleifendiuretika erhalten oder einen Volumenmangel haben (s. o.). Bei auftretendem Volumenmangel wird eine sorgfältige Überwachung des Volumenstatus (z. B. körperliche Untersuchung, Messungen des Blutdrucks, Labortests einschließlich Hämatokrit) und der Elektrolyte empfohlen. Bei Patienten mit Volumenmangel sollte Dapagliflozin bis zur Korrektur des Volumenmangels abgesetzt werden.
 - Mit Vorsicht sollte bei Patienten vorgegangen werden, für die ein Dapagliflozin-induzierter Blutdruckabfall ein Risiko darstellen könnte, wie zum Beispiel Patienten mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung, Patienten, die eine antihypertensive Behandlung erhalten mit einer Hypotonie in der Vorgeschichte, oder ältere Patienten.
- Harnwegsinfektionen:
 - Die Glukoseausscheidung 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.
- Herzinsuffizienz:
 - Erfahrungen aus klinischen Studien mit Dapagliflozin bei Patienten mit NYHA-Klasse I–II sind begrenzt, bei Patienten mit NYHA-Klasse III–IV liegen keine vor.
- Erhöhter Hämatokrit:
 - Bei der Behandlung mit Dapagliflozin wurde ein Anstieg des Hämatokrits beobachtet; daher ist bei Patienten mit bereits erhöhtem Hämatokrit Vorsicht geboten.
- Anwendung bei Patienten, die mit Pioglitazon behandelt werden:
 - Patienten, die gleichzeitig mit Pioglitazon behandelt werden, sollten kein Dapagliflozin erhalten. Epidemiologische Daten deuten auf ein erhöhtes Risiko für Blasenkrebs bei mit Pioglitazon behandelten Diabetespatienten hin.
- Nicht untersuchte Kombinationen:
 - Dapagliflozin ist nicht in Kombination mit Dipeptidyl-Peptidase-4-(DPP-4)-Inhibitoren (Gliptine) oder Glucagon-like-Peptide-1-(GLP-1)-Analoga (Exenatide, Liraglutid) untersucht worden.
- Insulin und insulinotrope Wirkstoffe:
 - Insulin und insulinotrope Wirkstoffe, wie Sulfonylharnstoffe, verursachen Hypoglykämien. Daher kann eine niedrigere Dosis des Insulins oder des insulinotropen Wirkstoffs erforderlich sein, wenn die Blutglukose eine Stunde nach einer Mahlzeit unter 10 mmol/l (180 mg/dl) oder der HbA_{1c}-Wert unter 6,5 % liegt, um das Risiko für eine Hypoglykämie bei Anwendung in Kombination mit Dapagliflozin zu senken.
- Urin-Laborauswertungen – Stoffwechselfbstkontrolle:
 - Aufgrund des Wirkmechanismus fällt der Test auf Glukose im Harn bei Patienten, die Dapagliflozin einnehmen, positiv aus. Eine Stoffwechselfbstkontrolle mittels Harnzuckermessung ist nicht möglich.

Anwendung bei besonderen Patientengruppen



Forxiga® (Dapagliflozin)	
Ältere Patienten	<p>Im Allgemeinen wird keine Dosisanpassung aufgrund des Alters empfohlen. Aber die Nierenfunktion sollte kontrolliert und Risiken für das Auftreten eines Volumenmangels beachtet werden.</p> <p>Aufgrund der begrenzten Therapieerfahrung und der limitierten Daten wird der Beginn einer Therapie mit Dapagliflozin bei Patienten im Alter von 75 Jahren und älter nicht empfohlen.</p>
Kinder und Jugendliche	Keine Zulassung.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	<p>Die Wirksamkeit von Dapagliflozin ist von der Nierenfunktion abhängig. Die Wirksamkeit ist bei Patienten mit moderater Nierenfunktionsstörung reduziert und bleibt wahrscheinlich bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung aus.</p> <p>Leichte Beeinträchtigung der Nierenfunktion: keine Dosisanpassung angezeigt.</p> <p>Moderate bis schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CrCl] < 60 ml/min oder geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m²): Anwendung wird nicht empfohlen.</p> <p>Schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion (CrCl < 30 ml/min oder eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) oder terminale Niereninsuffizienz: Anwendung von Dapagliflozin wird nicht empfohlen.</p>
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	<p>Leichte oder moderate Leberfunktionsstörung: keine Dosisanpassung erforderlich.</p> <p>Schwere Leberfunktionsstörung: Anfangsdosis von 5 mg/Tag wird empfohlen. Wenn diese gut vertragen wird, kann die Dosis auf 10 mg/Tag erhöht werden.</p>
Anwendung bei Schwangeren	Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit Dapagliflozin abgebrochen werden.
Anwendung bei Stillenden	Dapagliflozin sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Dosierung und Kosten

Forxiga® (Dapagliflozin)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag¹	Kosten pro Jahr [€]²
Filmtabletten	1 x 10 mg ³	820,13

Stand Lauertaxe: 15.02.2013

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; ³in Kombination mit Insulin oder einem insulinotropen Wirkstoff (z. B. Sulfonylharnstoff) kann eine niedrigere Dosis des Insulins oder des insulinotropen Wirkstoffs in Erwägung gezogen werden.

Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) in der Fachinformation.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) [Forxiga®](#) erschienen am 07.12.2012.