

Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



Xigduo® (Dapagliflozin/Metformin)▼¹

Zugelassene Indikation

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

- bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert wird
- in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert wird
- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.

Bewertung

Das vom Hersteller nach der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V vom Markt zurückgezogene Dapagliflozin als Monopräparat (fehlender Zusatznutzen) wird nun als Kombination mit Metformin auf den Markt gebracht.

Dapagliflozin ist ein selektiver Inhibitor des Natrium-Glukose-Cotransporters 2 (SGLT-2), der durch vermehrte Glukoseausscheidung mit dem Harn die Plasmaglukosespiegel senkt. Primärer Endpunkt in den Zulassungsstudien war die Veränderung des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert, sekundärer Endpunkt die Gewichtsreduzierung. Dapagliflozin zeigte in Kombination mit Metformin eine stärkere Senkung des HbA_{1c} als Metformin mit Placebo. Endpunktstudien zur Prävention diabetischer Komplikationen fehlen zu Dapagliflozin/Metformin bisher ebenso wie Studien zu Effekten auf kardiovaskuläre Erkrankungen und Angaben zur Letalität und Langzeitsicherheit.

Das Hypoglykämierisiko von Dapagliflozin/Metformin ist auf dem Niveau von Placebo/Metformin. In der Add-onTherapie zusätzlich zu Sulfonylharnstoffen oder Insulin weist Dapagliflozin/Metformin höhere Hypoglykämieraten als Placebo/Metformin auf. Bei mit Dapagliflozin/Metformin behandelten Patienten traten im Vergleich zur Kontrollgruppe Genital- und Harnwegsinfektionen häufiger auf. In den vorliegenden klinischen Studien wurden bei den mit Dapagliflozin behandelten Patienten bösartige Blasen-, Prostata und Brusttumoren häufiger beobachtet als unter Placebo/Metformin. Im Rahmen eines von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) geforderten Risk Management Plans muss der Hersteller weitere Daten zur Beurteilung der Inzidenz von Tumoren vorlegen. Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) hatte für Dapagliflozin im Jahr 2012 zunächst die Zulassung verweigert. Die FDA verlangte die Vorlage weiterer Daten, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Dapagliflozin besser beurteilen zu können, bevor im Januar 2014 auf der Basis zusätzlicher neuer Daten die Zulassung erfolgte.

Aufgrund des unklaren Nutzen-Risiko-Verhältnisses und bislang fehlendem Nachweis bzgl. der Reduktion klinisch relevanter Endpunkte ist die Kombination Dapagliflozin/Metformin bis auf Weiteres als Reservepräparat in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 anzusehen. Nur bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten von Sulfonylharnstoffen, Dipeptidyl-Peptidase-Hemmern und/oder Insulin ist in Ausnahmefällen der Einsatz dieses Arzneimittels in Erwägung zu ziehen.

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 die

¹ Dieses Arzneimittel unterliegt einer [zusätzlichen Überwachung](#). Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Nüchtern- und 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.

Metformin ist ein Biguanid mit antihyperglykämischen Effekten, das sowohl den basalen als auch den postprandialen Blutzuckerspiegel senkt. Es stimuliert nicht die Insulinsekretion und erzeugt daher keine Hypoglykämie. Metformin kann über verschiedene Mechanismen wirken: Verminderung der hepatischen Glukoseproduktion mittels Hemmung der Glukoneogenese und der Glycogenolyse; maßvolle Erhöhung der Insulinsensitivität, Verbesserung der peripheren Glukoseaufnahme und -verwertung in der Muskulatur; Verzögerung der intestinalen Glukoseresorption. Metformin stimuliert die intrazelluläre Glycogensynthese durch seine Wirkung auf die Glycogensynthase. Metformin erhöht die Transportkapazität von spezifischen Arten membranständiger Glukosetransporter (GLUT-1 und GLUT-4).

In der Zulassungsstudie MB102014 senkte die Kombination von Dapagliflozin und Metformin dosisabhängig die HbA_{1c}-Spiegel nach 24 Wochen um 0,67–0,84 % verglichen mit 0,30 % unter Metformin plus Placebo (Tabelle 1).

Zwei weitere Studien (D1690C00010 und D1690C00006) zeigten, dass Dapagliflozin bei Einnahme zusammen mit Metformin und Sitagliptin oder Insulin über 24 Wochen das HbA_{1c} stärker senkte: Die Kombination mit Dapagliflozin senkte die HbA_{1c}-Spiegel um 0,41 % mehr als Metformin in Kombination mit Sitagliptin und Placebo (Tabelle 2) und um 0,61 % mehr als Metformin und Placebo bei zusätzlicher Gabe zu Insulin (Tabelle 3).

In einer Studie (D1690C00004) wurde gezeigt, dass Dapagliflozin plus Metformin bei der Senkung der HbA_{1c}-Spiegel so wirksam war wie Glipizid (Tabelle 4).

Eine weitere Studie (D1690C00012) zeigte, dass die Patienten unter Dapagliflozin plus Metformin nach 24 Wochen Behandlung eine durchschnittliche Reduktion des Körpergewichts von 2,08 kg mehr aufwiesen als diejenigen, die Placebo plus Metformin erhielten (Tabelle 5).

Tabelle 1: Ergebnisse einer placebokontrollierten Studie (MB102014) mit Dapagliflozin/Metformin in Woche 24

	Dapagliflozin/ Metformin 2,5 mg	Dapagliflozin/ Metformin 5 mg	Dapagliflozin/ Metformin 10 mg	Placebo/ Metformin
Patienten (n)	137	137	135	137
HbA _{1c} [%] Veränderung zum Ausgangswert	-0,67	-0,70	-0,84	-0,30
p-Wert zu Placebo	0,0002	< 0,0001	< 0,0001	–

Tabelle 2: Ergebnisse einer placebokontrollierten Studie (D1690C00010) mit Dapagliflozin als Add-on zu Sitagliptin plus Metformin in Woche 24

	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
Patienten (n)	223	224
HbA _{1c} [%] Veränderung zum Ausgangswert	-0,45	-0,04
p-Wert zu Placebo	< 0,0001	–

Tabelle 3: Ergebnisse einer placebokontrollierten Studie (D1690C00006) mit Dapagliflozin als Add-on zu Insulin plus Metformin in Woche 24

	Dapagliflozin 2,5 mg	Dapagliflozin 5 mg	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
Patienten (n)	202	211	194	193
HbA _{1c} [%] Veränderung zum Ausgangswert	-0,75	-0,82	-0,90	-0,30
p-Wert zu Placebo	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	–

Tabelle 4: Ergebnisse einer placebokontrollierten Studie (D1690C00004) mit Dapagliflozin/Metformin versus Glipizid/Metformin in Woche 52

	Dapagliflozin 10 mg/ Metformin	Glipizid/Metformin
Patienten (n)	400	401
HbA _{1c} [%] Veränderung zum Ausgangswert	-0,52	-0,52
p-Wert zu Dapagliflozin/Metformin	< 0,0001	-

Tabelle 5: Ergebnisse einer placebokontrollierten Studie (D1690C00001) mit Dapagliflozin/Metformin in Woche 24

	Dapagliflozin 10 mg/ Metformin	Placebo/Metformin
Patienten (n)	89	91
Gewichtsreduzierung [kg] Veränderung zum Ausgangswert	-2,96	-0,88
p-Wert zu Placebo	< 0,0001	-

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

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

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

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

Sehr selten (≥ 1/10.000, < 1/1000): Laktatazidose, Vitamin-B12-Mangel, Leberfunktionsstörungen, Hepatitis, Urtikaria, Erythem, Pruritus.

Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen:

Dapagliflozin

- Dapagliflozin kann den diuretischen Effekt von Thiazid- und Schleifen- diuretika verstärken und Risiko für eine Dehydratation und eine Hypotonie erhöhen.
- Insulin und insulinotrope Wirkstoffe, wie Sulfonylharnstoffe, verursachen Hypoglykämie. Daher kann eine Dosisreduktion des Insulins oder des insulinotropen Wirkstoffs erforderlich sein, um das Risiko für eine Hypoglykämie bei Anwendung in Kombination mit Dapagliflozin zu senken.

Metformin

- Diuretika, insbesondere Schleifendiuretika, können das Risiko für eine Laktatazidose erhöhen, da sie potentiell die Nierenfunktion vermindern.
- Erhöhtes Risiko einer Laktatazidose bei akuter Alkoholvergiftung durch Metformin. Konsum von Alkohol und alkoholhaltigen Arzneimitteln sollte vermieden werden.

Kontraindikationen: Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile; diabetische Ketoazidose; diabetisches Präkoma; moderate und schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min; eGFR < 60 ml/min/1,73 m²); akute Erkrankungen, die potenziell die Nierenfunktion beeinflussen können, wie Dehydratation, schwere Infektion oder Schock; eine akute oder chronische Erkrankung, die zu einer Gewebhypoxie führen kann, wie Herz- oder Lungeninsuffizienz, kürzlich erlittener Myokardinfarkt oder Schock; Leberfunktionsstörung, akute Alkoholvergiftung, Alkoholismus.

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 Schleifen-diuretika erhalten oder einen Volumenmangel haben (s. o.). Bei auftretendem Volumenmangel wird eine sorgfältige Überwachung des Volumenstatus 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 (z. B. Patienten mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung, Patienten, die eine antihypertensive Behandlung erhalten oder ältere Patienten).
- Laktatazidose: Eine Laktatazidose ist eine sehr seltene, jedoch schwerwiegende metabolische Komplikation (hohe Mortalität bei nicht sofortiger Behandlung). Sie kann aufgrund einer Akkumulation von Metformin, eines Bestandteils dieses Arzneimittels, auftreten. Gemeldete Fälle einer Laktatazidose bei mit Metformin behandelten Patienten traten primär bei Diabetikern mit signifikanter Niereninsuffizienz auf. Die Inzidenz der Laktatazidose kann und sollte durch zusätzliche Bewertung damit zusammenhängender Risikofaktoren reduziert werden, wie schlecht eingestellter Diabetes, Ketose, längeres Fasten, übermäßiger Alkoholkonsum, Leberinsuffizienz und alle mit einer Hypoxie assoziierten Erkrankungen. Beim Auftreten von unspezifischen Anzeichen wie Muskelkrämpfen mit Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen und schwerer Asthenie muss das Vorliegen einer Laktatazidose in Erwägung gezogen werden. Die Laktatazidose ist gekennzeichnet durch azidotische Dyspnoe, Bauchschmerzen und Hypothermie, gefolgt von Koma. Diagnostische Laborwerte sind ein verringerter pH-Wert des Blutes, Plasma-Laktatspiegel über 5 mmol/l sowie eine Erhöhung der Anionenlücke und des Laktat/Pyruvat-Quotienten. Besteht ein Verdacht auf eine metabolische Azidose, sollte die Behandlung mit dem Arzneimittel abgebrochen und der Patient sofort in ein Krankenhaus eingewiesen werden.
- 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.
- 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 mit Pioglitazon behandelten Patienten: Keine Anwendung von Dapagliflozin. Epidemiologische Daten deuten auf ein erhöhtes Risiko für Blasenkrebs bei mit Pioglitazon behandelten Diabetespatienten hin.
- Nicht untersuchte Kombinationen: Dapagliflozin ist nicht in Kombination mit 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, 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.
- Anwendung jodierter Kontrastmittel: Die intravasculäre Anwendung jodierter Kontrastmittel bei radiologischen Untersuchungen kann zu Nierenversagen führen. Dies kann zu einer Akkumulation von Metformin führen, die das Risiko für eine Laktatazidose erhöhen kann. Daher muss dieses Arzneimittel vor oder zum Zeitpunkt der Untersuchung abgesetzt werden und darf erst 48 Stunden danach wieder angewendet werden, und nur, nachdem die Nierenfunktion erneut untersucht und für normal befunden wurde.
- Operationen: Da dieses Arzneimittel Metformin enthält, muss die Behandlung 48 Stunden vor einer geplanten Operation unter Allgemein-, Spinal- oder Epiduralanästhesie unterbrochen werden. Die Behandlung sollte nicht früher als 48 Stunden nach der Operation oder der Wiederaufnahme von Nahrung per os wiederbegonnen werden, und nur, wenn eine normale Nierenfunktion festgestellt wurde.

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Xigduo® (Dapagliflozin/Metformin)	
Ältere Patienten	<p>Da Metformin teilweise über die Nieren ausgeschieden wird und ältere Patienten häufig eine verminderte Nierenfunktion haben, muss dieses Arzneimittel mit zunehmendem Alter mit Vorsicht angewendet werden. Eine Überwachung der Nierenfunktion ist notwendig, insbesondere bei älteren Patienten, um einer Metformin-assoziierten Laktatazidose vorzubeugen.</p> <p>Das Risiko für einen Volumenmangel unter Dapagliflozin sollte beachtet werden.</p> <p>Aufgrund der begrenzten Therapieerfahrung mit Dapagliflozin bei Patienten ≥ 75 Jahre wird ein Therapiebeginn bei diesen Patienten nicht empfohlen.</p>
Kinder und Jugendliche	Keine Zulassung.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	<p>Leichte Nierenfunktionsstörungen: Keine Dosisanpassung erforderlich.</p> <p>Moderate bis schwere Nierenfunktionsstörung ($\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$ oder $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$): Keine Anwendung.</p>
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	<p>Leichte oder moderate Leberfunktionsstörung: keine Dosisanpassung erforderlich.</p> <p>Schwere Leberfunktionsstörung: Anfangsdosis von 5 mg/d wird empfohlen. Wenn diese gut vertragen wird, kann die Dosis auf 10 mg/d erhöht werden.</p>
Anwendung bei Schwangeren	<p>Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit Dapagliflozin/Metformin abgebrochen werden.</p> <p>Wenn eine Patientin eine Schwangerschaft plant sowie während der Schwangerschaft, wird empfohlen, den Diabetes nicht mit Dapagliflozin/Metformin zu behandeln, sondern Insulin anzuwenden, um den Blutzuckerspiegel so nah wie möglich am Normalwert zu halten, um das Risiko für Missbildungen des Fötus im Zusammenhang mit abnormen Blutzuckerspiegeln zu senken.</p>
Anwendung bei Stillenden	Dapagliflozin/Metformin sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Dosierung und Kosten

Xigduo® (Dapagliflozin/Metformin)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag¹	Kosten pro Jahr [€]²
Filmtabletten	2 x 5 mg/850 mg	640,80
	2 x 5 mg/1000 mg	640,80

Stand Lauertaxe: 15.04.2014

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import.

Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden. Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) sind der Produktinformation (EPAR) zu entnehmen.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) [Xigduo®](#), erschienen am 10.02.2014.