

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Forxiga 5 mg, filmomhulde tabletten
Forxiga 10 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Forxiga 5 mg, filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat dapagliflozinepropraandiolmonohydraat, overeenkomend met 5 mg dapagliflozine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke 5 mg tablet bevat 25 mg waterrijke lactose.

Forxiga 10 mg, filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat dapagliflozinepropraandiolmonohydraat, overeenkomend met 10 mg dapagliflozine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke 10 mg tablet bevat 50 mg waterrijke lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Forxiga 5 mg, filmomhulde tabletten

Gele, biconvexe, ronde (diameter 0,7 cm), filmomhulde tabletten met aan de ene zijde "5" in reliëf en aan de andere zijde "1427" in reliëf.

Forxiga 10 mg, filmomhulde tabletten

Gele, biconvexe, diamantvormige (circa 1,1 x 0,8 cm diagonaal), filmomhulde tabletten met aan de ene zijde "10" in reliëf en aan de andere zijde "1428" in reliëf.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Forxiga is geïndiceerd bij volwassen patiënten, 18 jaar en ouder, met type 2 diabetes mellitus om de bloedglucoseregulatie te verbeteren als:

Monotherapie

Wanneer enkel dieet en lichaamsbeweging geen adequate verbetering van de bloedglucoseregulatie geeft bij patiënten voor wie het gebruik van metformine ongeschikt wordt geacht wegens onverdraagbaarheid.

Add-on combinatietherapie

In combinatie met andere glucoseverlagende geneesmiddelen inclusief insuline, wanneer deze samen met dieet en lichaamsbeweging geen adequate verbetering van de bloedglucoseregulatie geven (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.1 voor beschikbare gegevens over verschillende combinaties).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Monotherapie en add-on combinatietherapie

De aanbevolen dosering is 10 mg dapagliflozine eenmaal daags bij monotherapie en add-on combinatietherapie met andere glucoseverlagende geneesmiddelen inclusief insuline. Wanneer dapagliflozine wordt gebruikt in combinatie met insuline of een insuline afscheidingsbevorderend middel, zoals een sulfonyleureum, kan een lagere dosering insuline of insuline afscheidingsbevorderend middel worden overwogen om het risico op hypoglykemie te verminderen (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Speciale patiëntengroepen

Nierinsufficiëntie

De werkzaamheid van dapagliflozine is afhankelijk van de nierfunctie. De werkzaamheid is verminderd bij patiënten met matige nierinsufficiëntie en naar verwachting afwezig bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Forxiga wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie (patiënten met een creatinineklaring [CrCl] < 60 ml/min of een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m², zie rubrieken 4.4, 4.8, 5.1 en 5.2).

Bij patiënten met milde nierinsufficiëntie is geen aanpassing van de dosering geïndiceerd.

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis. Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis wordt een startdosis van 5 mg aangeraden. Indien deze goed wordt verdragen kan de dosis worden verhoogd naar 10 mg (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Ouderen (≥ 65 jaar)

In het algemeen wordt een dosisaanpassing op grond van leeftijd niet aanbevolen. De nierfunctie en het risico op volumedepletie moeten in overweging worden genomen (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Als gevolg van de beperkte therapeutische ervaring bij patiënten van 75 jaar en ouder wordt initiatie met dapagliflozine niet aanbevolen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van dapagliflozine bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Forxiga kan eenmaal daags oraal worden ingenomen op ieder moment van de dag, met of zonder voedsel. De tabletten moeten in het geheel worden doorgeslikt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Forxiga dient niet gebruikt te worden bij patiënten met type 1 diabetes mellitus of voor de behandeling van diabetische ketoacidose.

Gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie

De werkzaamheid van Forxiga is afhankelijk van de nierfunctie. De werkzaamheid is verminderd bij patiënten met matige nierinsufficiëntie en naar verwachting afwezig bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2). Bij patiënten met een matige nierinsufficiëntie (patiënten met

CrCl < 60 ml/min of eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) had een groter percentage van de patiënten die behandeld werden met dapagliflozine, bijwerkingen zoals een toename in creatinine, fosfor, parathyroïd hormoon (PTH) en hypotensie in vergelijking met placebo. Forxiga wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie (patiënten met CrCl < 60 ml/min of eGFR < 60 ml/min/1,73 m²). Forxiga is niet onderzocht bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (CrCl < 30 ml/min of eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) of end-stage nierfalen (ESRD).

Het controleren van de nierfunctie wordt als volgt aanbevolen:

- Voordat gestart wordt met dapagliflozine en daarna ten minste jaarlijks (zie rubrieken 4.2, 4.8, 5.1 en 5.2).
- Voordat gestart wordt met gelijktijdig te gebruiken geneesmiddelen die de nierfunctie kunnen verminderen en periodiek daarna.
- Wanneer de nierfunctie 'matige nierinsufficiëntie' benadert ten minste 2 tot 4 maal per jaar. Wanneer de nierfunctie minder is dan CrCl < 60 ml/min of eGFR < 60 ml/min/1,73 m² dient de behandeling met dapagliflozine te worden gestopt.

Gebruik bij patiënten met leverinsufficiëntie

De ervaring uit klinische studies met patiënten met leverinsufficiëntie is beperkt. De blootstelling aan dapagliflozine is verhoogd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Gebruik bij patiënten met een verhoogd risico op volumedepletie, hypotensie en/of elektrolytendisbalans

Het werkingsmechanisme van dapagliflozine leidt tot een verhoging van de diurese. Dat gaat gepaard met een matige verlaging van de bloeddruk (zie rubriek 5.1). Dit effect kan meer uitgesproken zijn bij patiënten met zeer hoge bloedsuikerconcentraties.

Dapagliflozine wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten die lisdiuretica gebruiken (zie rubriek 4.5) en wordt ook niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met volumedepletie, bv. bij acute ziekte (zoals een gastro-intestinale aandoening)

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten waarbij een door dapagliflozine geïnduceerde bloeddrukdaling mogelijk risicovol is, zoals patiënten met cardiovasculaire ziektes, patiënten die behandeld worden met anti-hypertensiva en hypotensie in hun medische geschiedenis hebben en bij ouderen.

Bij patiënten die dapagliflozine krijgen en waarbij gelijktijdig condities aanwezig zijn die kunnen leiden tot volumedepletie wordt een zorgvuldige controle van de volumestatus (bijvoorbeeld fysiek onderzoek, bloeddrukmetingen, laboratoriumonderzoeken inclusief hematocriet) en elektrolyten aanbevolen. Bij patiënten die volumedepletie ontwikkelen dient een tijdelijke onderbreking van de behandeling met dapagliflozine te worden overwogen totdat de depletie is gecorrigeerd (zie rubriek 4.8).

Diabetische ketoacidose

Tijdens klinische studies en in de periode nadat het product op de markt is gebracht, zijn er zeldzame gevallen van diabetische ketoacidose (DKA), inclusief levensbedreigende gevallen, gemeld bij patiënten die behandeld werden met SGLT2-remmers, inclusief dapagliflozine. In een aantal gevallen openbaarde de conditie zich op een atypische manier, met slechts matig verhoogde bloedglucosewaarden, onder de 14 mmol/l (250 mg/dl). Het is niet bekend of DKA vaker voorkomt bij hogere doseringen van dapagliflozine.

Het risico op diabetische ketoacidose dient in overweging genomen te worden in het geval van niet-specifieke symptomen zoals: misselijkheid, braken, anorexia, abdominale pijn, overmatige dorst, ademhalingsmoeilijkheden, verwardheid, ongebruikelijke vermoeidheid of slaperigheid. Wanneer deze symptomen optreden, dienen patiënten onmiddellijk onderzocht te worden op ketoacidose, ongeacht het bloedglucoseniveau.

Bij patiënten met vermoedelijke of vastgestelde DKA dient de behandeling met dapagliflozine onmiddellijk te worden gestopt.

De behandeling dient te worden onderbroken bij patiënten die worden opgenomen in het ziekenhuis voor grote chirurgische ingrepen of voor ernstige acute medische aandoeningen. In beide gevallen mag de behandeling met dapagliflozine worden hervat nadat de toestand van de patiënt is gestabiliseerd.

Voor aanvang van de behandeling met dapagliflozine dienen mogelijke predisponerende factoren voor ketoacidose in de voorgeschiedenis van de patiënt in overweging te worden genomen.

Patiënten met een mogelijk verhoogd risico op DKA zijn onder andere patiënten met een lage βacelfunctiereserve (bijvoorbeeld patiënten met type 2 diabetes en een lage C-peptide of latente auto-immuun diabetes bij volwassenen (LADA) of patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis), patiënten met aandoeningen die leiden tot een beperkte voedselinname of ernstige dehydratatie, patiënten voor wie de insulinedosis is verlaagd en patiënten met een verhoogde insulinebehoefte als gevolg van een acute medische aandoening, chirurgie of alcoholmisbruik. SGLT2-remmers dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij deze patiënten.

Het wordt afgeraden om een behandeling met SGLT2-remmers te herstarten bij patiënten die DKA hebben ervaren tijdens een eerdere behandeling met SGLT2-remmers, tenzij een andere duidelijke predisponerende factor is geïdentificeerd en verholpen.

De veiligheid en werkzaamheid van dapagliflozine zijn niet vastgesteld bij patiënten met type 1 diabetes en dapagliflozine dient niet gebruikt te worden voor de behandeling van deze patiënten. Een beperkte hoeveelheid gegevens uit klinische studies suggereert dat DKA vaak voorkomt bij patiënten met type 1 diabetes die worden behandeld met SGLT2-remmers.

Urineweginfecties

In een gepoolde analyse tot 24 weken, werden urineweginfecties vaker gemeld voor dapagliflozine 10 mg dan voor placebo (zie rubriek 4.8). Soms kwam pyelonefritis voor met een vergelijkbare incidentie als in de controlegroep. De uitscheiding van glucose via de urine kan gepaard gaan met een verhoogd risico op urineweginfecties, daarom moet tijdens de behandeling van pyelonefritis of urosepsis worden overwogen om tijdelijk te stoppen met dapagliflozine.

Ouderen (≥ 65 jaar)

Oudere patiënten hebben een grotere kans op een verminderde nierfunctie en/of een grotere kans om behandeld te worden met bloeddrukverlagende middelen die een verandering van de nierfunctie kunnen veroorzaken zoals angiotensineconverterenzymbremmers (ACE-remmers) en angiotensine-II-receptorblokkers (ARB). Ten aanzien van de nierfunctie gelden voor ouderen dezelfde aanbevelingen als voor alle andere patiënten (zie rubrieken 4.2, 4.4, 4.8 en 5.1).

Onder de proefpersonen van 65 jaar en ouder, kwamen bijwerkingen gerelateerd aan nierfunctiestoornissen of nierfalen vaker voor bij proefpersonen die werden behandeld met dapagliflozine dan bij placebo. De meest gemelde bijwerking, gerelateerd aan de nierfunctie was een verhoogd serumcreatinine. In de meeste gevallen was dit van voorbijgaande aard en omkeerbaar (zie rubriek 4.8).

Oudere patiënten kunnen een verhoogd risico hebben op volumedepletie en hebben een grotere kans om behandeld te worden met diuretica. Onder de proefpersonen van 65 jaar en ouder had een hoger percentage van de proefpersonen die met dapagliflozine werden behandeld last van aan volumedepletie gerelateerde bijwerkingen (zie rubriek 4.8).

De therapeutische ervaring bij patiënten van 75 jaar en ouder is beperkt. Initiatie met dapagliflozine wordt in deze populatie niet aanbevolen (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Hartfalen

De ervaring in NYHA-klasse I-II is beperkt en er is geen ervaring uit klinische studies met dapagliflozine in NYHA-klasse III-IV.

Gebruik bij patiënten die met pioglitazon worden behandeld

Hoewel een causaal verband tussen dapagliflozine en blaaskanker onwaarschijnlijk is (zie rubrieken 4.8 en 5.3), wordt dapagliflozine uit voorzorg niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met pioglitazon. De beschikbare epidemiologische gegevens van pioglitazon wijzen op een licht verhoogd risico op blaaskanker bij diabetespatiënten die worden behandeld met pioglitazon.

Verhoogd hematocriet

Verhoogd hematocriet is waargenomen bij behandeling met dapagliflozine (zie rubriek 4.8). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een reeds aanwezig verhoogd hematocriet.

Amputatie van onderste ledematen

Een toename van het aantal gevallen van amputatie van de onderste ledematen (voornamelijk van de teen) is waargenomen in lopende klinische langetermijnstudies met een andere SGLT2-remmer. Het is niet bekend of hier sprake is van een klasse-effect. Zoals voor alle diabetespatiënten is het belangrijk om patiënten te begeleiden bij routinematige preventieve voetzorg.

Combinaties die niet zijn onderzocht

Dapagliflozine is niet onderzocht in combinatie met glucagon-like peptide-1 (GLP-1)-analogen.

Laboratoriumuitslagen urine

Als gevolg van het werkingsmechanisme zullen patiënten die Forxiga krijgen positief testen op glucose in hun urine.

Lactose

De tabletten bevatten watervrije lactose. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Diuretica

Dapagliflozine kan het diuretisch effect van thiazide en lisdiuretica versterken en kan het risico op dehydratatie en hypotensie verhogen (zie rubriek 4.4).

Insuline en insuline afscheidingsbevorderende middelen

Insuline en insuline afscheidingsbevorderende middelen, zoals sulfonylureum, veroorzaken hypoglykemie. Daarom kan een lagere dosering insuline of insuline afscheidingsbevorderend middel nodig zijn om het risico op hypoglykemie te verkleinen wanneer deze middelen worden gebruikt in combinatie met dapagliflozine (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Farmacokinetische interacties

Het metabolisme van dapagliflozine verloopt voornamelijk via glucuronideconjugatie gemedieerd door UDP glucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9).

Tijdens *in vitro* studies remde dapagliflozine noch cytochroom P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, noch induceerde het CYP1A2, CYP2B6 of CYP3A4. Daarom wordt niet verwacht dat dapagliflozine de metabolische klaring zal beïnvloeden van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door deze enzymen.

Effecten van andere geneesmiddelen op dapagliflozine

Interactiestudies, uitgevoerd met gezonde proefpersonen, voornamelijk aan de hand van een studieontwerp met één enkele dosis, wijzen erop dat de farmacokinetiek van dapagliflozine niet verandert door metformine, pioglitazon, sitagliptine, glimepiride, voglibose, hydrochloorthiazide, bumetanide, valsartan of simvastatine.

Na gelijktijdige toediening van dapagliflozine met rifampicine (een inductor van diverse actieve dragers en geneesmiddelmetaboliserende enzymen) werd een afname van 22% waargenomen in de systemische blootstelling aan dapagliflozine (AUC), echter zonder klinisch betekenisvol effect op de glucose-uitscheiding via de urine gedurende 24 uur. Een aanpassing van de dosering wordt niet aanbevolen. Een klinisch relevant effect bij andere inductoren (bijvoorbeeld carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital) wordt niet verwacht.

Na gelijktijdige toediening van dapagliflozine en mefenaminezuur (een remmer van UGT1A9) werd een toename van 55% waargenomen in de systemische blootstelling aan dapagliflozine, echter zonder klinisch betekenisvol effect op de glucose-uitscheiding via de urine gedurende 24 uur. Een aanpassing van de dosering wordt niet aanbevolen.

Effecten van dapagliflozine op andere geneesmiddelen

Tijdens interactiestudies uitgevoerd met gezonde proefpersonen, voornamelijk aan de hand van een studieontwerp met één enkele dosis, veroorzaakte dapagliflozine geen verandering in de farmacokinetiek van: metformine, pioglitazon, sitagliptine, glimepiride, hydrochloorthiazide, bumetanide, valsartan, digoxine (een P-gp-substraat) of warfarine (S-warfarine, een CYP2C9-substraat) of de antistollingseffecten van warfarine zoals gemeten door de INR. De combinatie van één enkele dosis dapagliflozine 20 mg en simvastatine (een CYP3A4-substraat) leidde tot een toename van 19% in de AUC van simvastatine en een toename van 31% in de AUC van simvastatinezuur. De toename van de blootstelling aan simvastatine en simvastatinezuur wordt niet als klinisch relevant gezien.

Overige interacties

De effecten van roken, dieet, kruidenproducten en alcoholgebruik op de farmacokinetiek van dapagliflozine zijn niet bestudeerd.

Beïnvloeding van de 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) test

Het monitoren van glycemische controle met de 1,5-AG test wordt niet aanbevolen omdat metingen van 1,5-AG onbetrouwbaar zijn bij het bepalen van glycemische controle in patiënten die SGLT2 remmers gebruiken. Gebruik alternatieve methodes voor het monitoren van glycemische controle.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen uitgevoerd bij volwassenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van dapagliflozine bij zwangere vrouwen. Studies met ratten hebben toxiciteit op de ontwikkelende nier aangetoond in de tijdsperiode die overeenkomt met het tweede en derde trimester van de zwangerschap bij de mens (zie rubriek 5.3). Daarom wordt het gebruik van dapagliflozine niet aanbevolen tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap.

Wanneer een zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met dapagliflozine te worden gestaakt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of dapagliflozine en/of metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat dapagliflozine/metabolieten in melk wordt/worden uitgescheiden en dat er farmacologische effecten optreden bij jongen die gezoogd worden (zie rubriek 5.3). Risico voor de pasgeborenen/zuigelingen

kan niet worden uitgesloten. Dapagliflozine mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Het effect van dapagliflozine op de vruchtbaarheid bij mensen is niet onderzocht. Bij alle geteste doseringen bleek dapagliflozine geen effect op de vruchtbaarheid te hebben bij mannetjes- en vrouwtjesratten.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Forxiga heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor het risico op hypoglykemie wanneer dapagliflozine wordt gebruikt in combinatie met een sulfonyleureum of insuline.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In een vooraf gespecificeerde, gepoolde analyse van 13 placebogecontroleerde studies werden 2360 proefpersonen behandeld met dapagliflozine 10 mg en 2295 patiënten werden behandeld met placebo.

De meest voorkomende, gerapporteerde bijwerking was hypoglykemie en deze was afhankelijk van het type achtergrondtherapie dat in iedere studie werd gebruikt. De frequentie van milde episodes van hypoglykemie was vergelijkbaar voor de verschillende behandelgroepen, inclusief placebo. Een uitzondering hierop zijn de studies met add-on sulfonyleureum (SU) en add-on insulinothérapie. Combinatietherapieën met een sulfonyleureum en insuline hadden een hogere incidentie van hypoglykemie (zie de rubriek *Hypoglykemie*, hieronder).

Bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld op basis van de placebogecontroleerde klinische studies. Geen enkele bijwerking werd dosisafhankelijk bevonden. De onderstaande bijwerkingen zijn geclassificeerd naar frequentie en Systeem/Orgaanklasse (SOK). De frequentie categorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen uit placebogecontroleerde studies^a

Systeem/Orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak*	Soms **	Zelden
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>		Vulvovaginitis, balanitis en gerelateerde genitale infecties ^{*,b,c} Urineweginfectie ^{*,b,d}	Schimmelinfectie ^{**}	
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Hypoglykemie (bij gebruik met SU of insuline) ^b		Volumedepletie ^{b,c} Dorst ^{**}	Diabetische ketoacidose ⁱ
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>		Duizeligheid		
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>			Obstipatie ^{**} Droge mond ^{**}	
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>		Rugpijn [*]		
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>		Dysurie Polyurie ^{*,f}	Nycturie ^{**} Nierfunctiestoornis ^{**,b}	

<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>			Vulvovaginale pruritus ^{**} Genitale pruritus ^{**}	
<i>Onderzoeken</i>		Verhoogd hematocriet ^g Verminderde nierklaring creatinine ^b Dyslipidemie ^h	Verhoogd bloedcreatinine ^{**b} Verhoogd bloedureum ^{**} Gewichtsafname ^{**}	

^a De tabel toont gegevens tot 24 weken (korte termijn) ongeacht het gebruik van glykemische noodmedicatie.

^b Zie de bijbehorende subrubriek hieronder voor verdere informatie.

^c Vulvovaginitis, balanitis en soortgelijke genitale infecties omvatten bijvoorbeeld de vooraf gedefinieerde voorkeurstermen: vulvovaginale schimmelinfectie, vaginale infectie, balanitis, genitale schimmelinfectie, vulvovaginale candidiasis, vulvovaginitis, balanitis candida, genitale candidiase, genitale infectie, genitale infectie bij mannen, penisinfectie, vulvitis, bacteriële vaginitis, abces in de vulva.

^d Urineweginfectie omvat de volgende voorkeurstermen, op volgorde van gemelde frequentie: urineweginfectie, cystitis, urineweginfectie met Escherichia, genito-urinaire infectie, pyelonefritis, trigonitis, urethritis, nierinfectie en prostatitis.

^e Volumedepletie omvat de vooraf gedefinieerde voorkeurstermen: dehydratie, hypovolemie, hypotensie.

^f Polyurie omvat de voorkeurstermen: pollakisurie, polyurie, verhoogde urineproductie.

^g Gemiddelde veranderingen ten opzichte van de baseline in hematocriet waren 2,30% voor dapagliflozine 10 mg versus -0,33% voor placebo. Hematocrietwaarden >55% werden gemeld bij 1,3% van de proefpersonen die met dapagliflozine 10 mg werden behandeld versus 0,4% bij proefpersonen die placebo kregen.

^h Gemiddelde procentuele verandering ten opzichte van de baseline voor dapagliflozine 10 mg versus placebo was respectievelijk: totaal cholesterol 2,5% versus 0,0%; HDL-cholesterol 6,0% versus 2,7%; LDL-cholesterol 2,9% versus -1,0%; triglyceriden -2,7% versus -0,7%.

ⁱ Zie rubriek 4.4

* Gerapporteerd bij $\geq 2\%$ en $\geq 1\%$ meer en bij ten minste 3 proefpersonen meer die met dapagliflozine 10 mg werden behandeld ten opzichte van placebo.

** Gerapporteerd door de onderzoeker als mogelijk gerelateerd, waarschijnlijk gerelateerd of gerelateerd aan de studiebehandeling en gemeld bij $\geq 0,2\%$ van de proefpersonen en $\geq 0,1\%$ vaker en bij ten minste 3 proefpersonen meer die werden behandeld met dapagliflozine 10 mg ten opzichte van placebo.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hypoglykemie

De frequentie van hypoglykemie was afhankelijk van het soort achtergrondtherapie dat in elke studie gebruikt werd.

In studies met dapagliflozine als monotherapie, als add-on combinatietherapie met metformine en als add-on combinatietherapie met sitagliptine (met of zonder metformine) was de frequentie van milde episodes van hypoglykemie vergelijkbaar (< 5%) in de behandelgroepen, inclusief placebo tot aan 102 weken van behandeling. In alle studies kwamen soms ernstige gevallen van hypoglykemie voor en de frequentie hiervan was vergelijkbaar voor de groepen die behandeld werden met dapagliflozine of met placebo. Studies met een add-on sulfonyleureum en een add-on insulinebehandeling vertoonden een hogere incidentie van hypoglykemie (zie rubriek 4.5).

In een add-on combinatiestudie met glimepiride werden op week 24 en 48 vaker milde episodes van hypoglykemie gerapporteerd in de groep die werd behandeld met dapagliflozine 10 mg plus glimepiride (resp. 6,0% en 7,9%) dan in de groep die werd behandeld met placebo plus glimepiride (resp. 2,1% en 2,1%).

In een add-on combinatiestudie met insuline werden episodes van ernstige hypoglykemie gerapporteerd bij 0,5% en 1,0% van de proefpersonen die werden behandeld met dapagliflozine 10 mg plus insuline in respectievelijk week 24 en week 104, en bij 0,5% van de proefpersonen die werden behandeld met placebo plus insuline in week 24 en week 104. In respectievelijk week 24 en week 104 werden milde episodes van hypoglykemie gerapporteerd bij 40,3% en 53,1% van de proefpersonen die

dapagliflozine 10 mg plus insuline kregen en bij 34,0% en 41,6% van de proefpersonen die placebo plus insuline kregen.

In een add-on combinatiestudie met metformine en een sulfonyleureum, gedurende 24 weken, werden geen ernstige episodes van hypoglykemie gerapporteerd. Minder ernstige episodes van hypoglykemie werden gerapporteerd bij 12,8% van de proefpersonen die dapagliflozine 10 mg plus metformine en een sulfonyleureum kregen en bij 3,7% van de proefpersonen die placebo plus metformine en een sulfonyleureum kregen.

Volumedepletie

Bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie (inclusief meldingen van dehydratie, hypovolemie of hypotensie) werden gerapporteerd bij 1,1% en 0,7% van de proefpersonen die respectievelijk dapagliflozine 10 mg en placebo kregen. Ernstige bijwerkingen deden zich voor bij < 0,2% van de proefpersonen en deze waren evenwichtig verspreid over dapagliflozine 10 mg en placebo (zie rubriek 4.4).

Vulvovaginitis, balanitis en soortgelijke genitale infecties

Vulvovaginitis, balanitis en soortgelijke genitale infecties werden gemeld bij 5,5% en 0,6% van de proefpersonen die respectievelijk dapagliflozine 10 mg en placebo kregen. De meeste gevallen van infectie waren licht tot matig en proefpersonen reageerden goed op een initiële kuur van de standaardbehandeling, de infecties leidden zelden tot staken van de dapagliflozinebehandeling. Deze infecties kwamen vaker voor bij vrouwen (8,4% voor dapagliflozine en 1,2% voor placebo) en proefpersonen met een voorgeschiedenis hadden een grotere kans om een terugkerende infectie te krijgen.

Urineweginfecties

Urineweginfecties werden vaker gerapporteerd voor dapagliflozine 10 mg dan voor placebo (respectievelijk 4,7% versus 3,5%; zie rubriek 4.4). De meeste gevallen van infectie waren licht tot matig en proefpersonen reageerden goed op een initiële kuur van de standaardbehandeling, de infecties leidden zelden tot staken van de dapagliflozinebehandeling. Deze infecties werden vaker gemeld bij vrouwen en proefpersonen met een voorgeschiedenis hadden een grotere kans om een terugkerende infectie te krijgen.

Verhoogd creatinine

Bijwerkingen gerelateerd aan verhoogd creatinine zijn gegroepeerd (bv. verminderde nierklaring creatinine, nierfunctiestoornis, verhoogd bloedcreatinine en verminderde glomerulaire filtratiesnelheid). Deze groepering van bijwerkingen is gemeld bij resp. 3,2% en 1,8% van de patiënten die met dapagliflozine 10 mg en met placebo behandeld werden. Bij patiënten met een normale nierfunctie of een lichte nierfunctiestoornis (baseline eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²) werd deze groepering van bijwerkingen gemeld bij resp. 1,3% en 0,8% van de patiënten die dapagliflozine 10 mg en placebo kregen. Deze bijwerkingen kwamen vaker voor bij patiënten met een baseline eGFR ≥ 30 en < 60 ml/min/1,73 m² (18,5% bij dapagliflozine 10 mg vs. 9,3% bij placebo).

Nadere evaluatie van de patiënten met bijwerkingen gerelateerd aan de nieren liet zien dat de meesten veranderingen in serumcreatinine hadden van $\leq 0,5$ mg/dl ten opzichte van baseline. De verhogingen in creatinine waren in het algemeen van voorbijgaande aard tijdens continue behandeling of reversibel na staken van de behandeling.

Parathyroïdhormoon (PTH)

Er werden kleine verhogingen van PTH in het serum waargenomen. Deze verhogingen waren groter bij proefpersonen met een hoger baseline PTH-niveau. Botmineraaldichtheidsmetingen bij patiënten met normaal of matig verstoorde nierfunctie gaven geen aanwijzing van botafname gedurende een behandelperiode van twee jaar.

Maligniteiten

Tijdens klinische studies was het totale percentage proefpersonen met maligne of niet-gespecificeerde tumoren vergelijkbaar voor patiënten die dapagliflozine kregen (1,50%) en patiënten die een

placebo/comparator kregen (1,50%) en uit dieronderzoek zijn geen aanwijzingen voor carcinogeniteit of mutageniteit gebleken (zie rubriek 5.3). Wanneer de waargenomen tumoren in de verschillende orgaansystemen worden beschouwd, blijkt het relatieve risico geassocieerd met dapagliflozine groter dan 1 voor sommige tumoren (blaas, prostaat, borst) en kleiner dan 1 voor andere (b.v. bloed en lymfatisch, eierstok, urineweg); dit leidt niet tot een algemeen verhoogd risico op tumoren voor dapagliflozine. Het verhoogde/verminderde risico op tumoren was voor geen van de orgaansystemen statistisch significant. Gezien de afwezigheid van tumorbevindingen in niet-klinische studies en de korte tijdsduur tussen de eerste blootstelling aan het geneesmiddel en de tumordiagnose wordt een causale relatie onwaarschijnlijk geacht. Aangezien de numerieke disbalans voor borst-, blaas- en prostaatumoren met voorzichtigheid moet worden beschouwd, zal dit verder worden onderzocht in postautorisatiestudies.

Bijzondere populaties

Ouderen (≥ 65 jaar)

Onder de proefpersonen van 65 jaar en ouder kwamen bijwerkingen gerelateerd aan nierfunctiestoornissen of nierfalen voor bij 7,7% van de proefpersonen die werden behandeld met dapagliflozine en bij 3,8% van de proefpersonen die werden behandeld met placebo (zie rubriek 4.4). De meest gemelde bijwerking gerelateerd aan de nierfunctie was een verhoogd serumcreatinine. In de meeste gevallen was dit van voorbijgaande aard en omkeerbaar. Onder de proefpersonen van 65 jaar en ouder werden bijwerkingen van volumedepletie, voornamelijk gerapporteerd als hypotensie, gerapporteerd bij 1,7% en 0,8% van de proefpersonen die werden behandeld met respectievelijk dapagliflozine en placebo (zie rubriek 4.4).

Melden van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Dapagliflozine vertoonde geen enkele toxiciteit bij gezonde proefpersonen bij enkelvoudige orale doses tot aan 500 mg (50 keer de maximaal aanbevolen dosis voor mensen). Deze proefpersonen hadden een detecteerbare hoeveelheid glucose in de urine gedurende een dosisgerelateerde tijdsperiode (minimaal 5 dagen voor de dosis van 500 mg), zonder meldingen van dehydratie, hypotensie of een verstoorde elektrolytenbalans, en zonder klinisch belangrijke uitwerking op het QTc-interval. De incidentie van hypoglykemie kwam overeen met de incidentie bij gebruik van placebo. In klinische studies waarin 2 weken lang eenmaal daags doses tot 100 mg (10 keer de maximaal aanbevolen dosis voor mensen) werden toegediend aan gezonde proefpersonen en patiënten met type 2 diabetes, was de incidentie van hypoglykemie licht hoger dan bij placebo en deze was niet gerelateerd aan de dosis. De percentages van bijwerkingen, met inbegrip van dehydratie en hypotensie, waren soortgelijk aan die van placebo en er waren geen klinisch betekenisvolle dosisgerelateerde veranderingen in de laboratoriumparameters, waaronder serumelektrolyten en biomarkers van de nierfunctie.

In geval van overdosering dient met de juiste ondersteunende behandeling te worden begonnen op geleide van de klinische status van de patiënt. De verwijdering van dapagliflozine door hemodialyse is niet onderzocht.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen gebruikt bij diabetes, Andere bloedglucoseverlagende geneesmiddelen, uitgezonderd insulines, ATC-code: A10BX09

Werkingsmechanisme

Dapagliflozine is een zeer krachtige (K_i : 0,55 nM), selectieve en reversibele remmer van de natriumglucose-cotransporter 2 (SGLT2).

SGLT2 komt selectief tot uiting in de nier zonder gedetecteerde uiting in meer dan 70 andere soorten weefsel, waaronder lever, skeletspier, vetweefsel, borst, blaas en hersenen. SGLT2 is de voornaamste drager die verantwoordelijk is voor reabsorptie van glucose uit het glomerulaire filtraat terug de bloedsomloop in. Ondanks de aanwezigheid van hyperglykemie bij type 2 diabetes blijft de reabsorptie van gefilterde glucose doorgaan. Dapagliflozine verbetert zowel de nuchtere als de post-prandiale glucoseplasmaspiegel door de renale glucosereabsorptie te verminderen, wat leidt tot uitscheiding van glucose via de urine. Deze glucose-uitscheiding (glucosurie) wordt waargenomen na de eerste dosis, blijft doorgaan gedurende het 24-uurs doseringsinterval en houdt aan gedurende de duur van de behandeling. De hoeveelheid glucose die via dit mechanisme wordt verwijderd door de nier is afhankelijk van de bloedglucoseconcentratie en de GFR. Dapagliflozine vermindert de normale endogene glucoseproductie niet als reactie op een hypoglykemie. Dapagliflozine werkt onafhankelijk van de insulineafscheiding en de insulinewerking. In klinische studies met Forxiga is er een verbetering in de beoordeling van de bètacelfunctie met het homeostasemodel (HOMA bètacel) waargenomen.

De uitscheiding van glucose via de urine (glucosurie) die door dapagliflozine geïnduceerd wordt, gaat gepaard met calorieverlies en gewichtsverlies. De remming van het co-transport van glucose en natrium door dapagliflozine gaat ook gepaard met lichte diurese en voorbijgaande natriurese.

Dapagliflozine remt geen andere glucosetransporters die belangrijk zijn voor het glucosetransport naar de perifere weefsels en is > 1400 keer selectiever voor SGLT2 dan voor SGLT1, de voornaamste transporter in de darmen die verantwoordelijk is voor de glucoseabsorptie.

Farmacodynamische effecten

Na toediening van dapagliflozine werden toenames waargenomen in de hoeveelheid glucose die werd uitgescheiden in de urine bij gezonde proefpersonen en bij proefpersonen met type 2 diabetes mellitus. Er werd ongeveer 70 g glucose per dag (equivalent aan 280 kcal/dag) in de urine uitgescheiden bij een dosis dapagliflozine van 10 mg/dag gedurende 12 weken bij personen met type 2 diabetes mellitus. Er is bewijs voor aanhoudende glucose-uitscheiding welke werd waargenomen bij proefpersonen met type 2 diabetes mellitus die 10 mg/dag dapagliflozine kregen gedurende een periode tot 2 jaar.

Deze glucose-uitscheiding in de urine bij gebruik van dapagliflozine leidt ook tot osmotische diurese en toenames van het urinevolume bij patiënten met type 2 diabetes mellitus. De toenames van het urinevolume bij proefpersonen met diabetes mellitus type 2 die behandeld werden met dapagliflozine 10 mg hielden 12 weken aan en bedroegen ongeveer 375 ml/dag. De toename in het urinevolume ging gepaard met een lichte toename in de natriumuitscheiding in de urine. Dit was van voorbijgaande aard en werd niet in verband gebracht met veranderingen in de natriumconcentraties in serum.

De uitscheiding van urinezuur in de urine nam ook tijdelijk toe (gedurende 3-7 dagen) en ging gepaard met een aanhoudende afname in de concentratie van urinezuur in serum. Na 24 weken varieerden de afnames van de urinezuurconcentraties in serum van -48,3 tot -18,3 micromol/l (-0,87 tot -0,33 mg/dl).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Er werden dertien dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde klinische onderzoeken uitgevoerd met 6.362 patiënten met type 2 diabetes om de werkzaamheid en veiligheid van Forxiga te evalueren. In deze studies werden 4.273 patiënten met dapagliflozine behandeld. Twaalf studies hadden een behandelperiode met een duur van 24 weken, 8 met langdurende verlengingen tussen de 24 en 80 weken (tot aan een totale studieduur van 104 weken) en één studie duurde 52 weken met langdurende verlengingen van 52 en 104 weken (totale studieduur van 208 weken). De gemiddelde duur van de diabetes varieerde tussen de 1,4 en 16,9 jaar. Tweeënvijftig procent (52%) had lichte nierinsufficiëntie en 11% had matige nierinsufficiëntie. Eenenvijftig procent (51%) van de

proefpersonen waren mannen, 84% was blank, 9% Aziat, 3% zwart en 4% maakte deel uit van andere raciale groepen. Tachtig procent (80%) van de proefpersonen had een body mass index (BMI) ≥ 27 . Verder zijn er twee 12-weekse placebogecontroleerde studies uitgevoerd bij patiënten met onvoldoende gereguleerde diabetes type 2 en hypertensie.

Bloedglucoseregulatie

Monotherapie

Een dubbelblinde, placebogecontroleerde, 24 weken durende studie (met een extra verlengingsperiode) werd uitgevoerd om de veiligheid en werkzaamheid van monotherapie met Forxiga te evalueren bij patiënten met onvoldoende gereguleerde type 2 diabetes mellitus. Een eenmaal daagse behandeling met dapagliflozine leidde tot statistisch significante afnames ($p < 0,0001$) van de HbA1c-waarden ten opzichte van placebo (tabel 2).

In de verlengingsperiode hielden de afnames van de HbA1c-waarden aan tot en met week 102 (gecorrigeerde gemiddelde verandering van -0,61% en -0,17% ten opzichte van de baseline voor respectievelijk dapagliflozine 10 mg en placebo).

Tabel 2. Resultaten in week 24 (LOCF^a) van een placebogecontroleerde studie van dapagliflozine als monotherapie

	Monotherapie	
	Dapagliflozine 10 mg	Placebo
N^b	70	75
HbA1c (%)		
Baseline (gemiddelde)	8,01	7,79
Verandering ten opzichte van de baseline ^c	-0,89	-0,23
Vershil met placebo ^c (BI van 95%)	-0,66* (-0,96, - 0,36)	
Patiënten (%) met de volgende resultaten:		
HbA1c < 7%		
Gecorrigeerd voor de baseline	50,8 [§]	31,6
Lichaamsgewicht (kg)		
Baseline (gemiddelde)	94,13	88,77
Verandering ten opzichte van de baseline ^c	-3,16	-2,19
Vershil met placebo ^c (BI van 95%)	-0,97 (-2,20, -0,25)	

^a LOCF: Last observation (vóór noodmedicatie bij patiënten die noodmedicatie gebruikten) carried forward

^b Alle gerandomiseerde patiënten die tijdens de kortdurende dubbelblinde periode minimaal één dosis van het dubbelblinde studiegeneesmiddel genomen hebben

^c Least squares mean gecorrigeerd voor de baselinewaarde

* p-waarde < 0,0001 versus placebo

[§] Niet geëvalueerd op de statistische significantie als gevolg van de sequentiële testprocedure voor secundaire eindpunten

Combinatietherapie

In een 52 weken durende, actiefgecontroleerde, niet-inferioriteitstudie (met 52 en 104 weken durende periodes van verlenging) werd Forxiga geëvalueerd als add-on met metformine in vergelijking met een sulfonyleureum (glipizide) als add-on met metformine bij patiënten met onvoldoende regulatie van de bloedsuikerspiegel (HbA1c > 6,5% en $\leq 10\%$). De resultaten toonden een vergelijkbare afname van de gemiddelde HbA1c-waarde ten opzichte van de baseline tot week 52, vergeleken met glipizide, hiermee werd niet-inferioriteit aangetoond (tabel 3). In week 104 was de gecorrigeerde gemiddelde verandering in HbA1c ten opzichte van de baseline -0,32% voor dapagliflozine en -0,14% voor glipizide. Na 208 weken was de gecorrigeerde gemiddelde verandering in HbA1c ten opzichte van baseline respectievelijk -0,10% voor dapagliflozine en 0,20% voor glipizide. Na 52, 104 en 208 weken was bij een significant kleiner percentage patiënten in de groep die met dapagliflozine behandeld werd, minimaal één keer hypoglykemie waargenomen (3,5%, 4,3% en 5,0%, respectievelijk) ten opzichte van de groep die met glipizide behandeld werd (40,8%, 47,0% en 50,0%, respectievelijk).

Het percentage proefpersonen dat nog deelnam aan de studie in week 104 en in week 208 was 56,2% en 39,7% voor de groep die werd behandeld met dapagliflozine en 50,0% en 34,6% voor de groep die werd behandeld met glipizide.

Tabel 3. Resultaten in week 52 (LOCF^a) in een actiefgecontroleerde studie ter vergelijking van dapagliflozine en glipizide in combinatie met metformine

Parameter	Dapagliflozine + metformine	Glipizide + metformine
N ^b	400	401
HbA1c (%)		
Baseline (gemiddelde)	7,69	7,74
Verandering ten opzichte van de baseline ^c	-0,52	-0,52
Verschil met glipizide + metformine ^c (BI van 95%)	0,00 ^d (-0,11, 0,11)	
Lichaamsgewicht (kg)		
Baseline (gemiddelde)	88,44	87,60
Verandering ten opzichte van de baseline ^c	-3,22	1,44
Verschil met glipizide + metformine ^c (BI van 95%)	-4,65* (-5,14, -4,17)	

^aLOCF: Last observation carried forward

^bGerandomiseerde en behandelde patiënten met meting van de werkzaamheid bij de baseline en minimaal 1 meting na de baseline

^cLeast squares mean gecorrigeerd voor de baselinewaarde

^dNiet inferieur aan glipizide + metformine

* p-waarde < 0,0001

Het gebruik van dapagliflozine als add-on combinatie met ofwel metformine, glimepiride, metformine plus een sulfonyleureum, sitagliptine (met of zonder metformine) of insuline resulteerde in statistisch significante verminderingen in de HbA1c-waarden na 24 weken in vergelijking met patiënten die placebo ontvingen ($p < 0,0001$; Tabel 4, 5 en 6).

De afnames in HbA1c waargenomen in week 24 hielden aan in add-on combinatiestudies (glimepiride en insuline) met gegevens na 48 weken (glimepiride) en gegevens na 104 weken (insuline). Als add-on bij sitagliptine (met of zonder metformine) was de gecorrigeerde gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in week 48 voor dapagliflozine 10 mg en placebo respectievelijk -0,30% en 0,38%. Voor de studie van gebruik in combinatie met metformine, hielden de afnames van de HbA1c-waarden aan tot en met week 102 (gecorrigeerde gemiddelde verandering van -0,78% en 0,02% ten opzichte van de baseline voor respectievelijk Forxiga 10 mg en placebo). In week 104 waren de HbA1c-reducties voor insuline (met of zonder additionele orale glucoseverlagende geneesmiddelen) -0,71% en -0,06% (gecorrigeerde gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline) voor respectievelijk dapagliflozine 10 mg en placebo. Bij proefpersonen die werden behandeld met dapagliflozine 10 mg, bleef in week 48 en in week 104 de insulinedosis stabiel ten opzichte van de baseline, met een gemiddelde dosering van 76 IE/dag. In de placebo-groep werd in week 48 en in week 104 een gemiddelde toename van respectievelijk 10,5 IE/dag en 18,3 IE/dag waargenomen ten opzichte van de baseline (gemiddelde dosering van 84 en 92 IE/dag). Het percentage proefpersonen dat nog aan de studie deelnam in week 104 was 72,4% voor de groep die werd behandeld met dapagliflozine 10 mg en 54,8% voor de placebo-groep.

Tabel 4. Resultaten van 24 weken durende (LOCF^a) placebogecontroleerde studies van dapagliflozine als add-on combinatie met metformine of sitagliptine (met of zonder metformine)

	Add-on combinatie			
	Metformine ¹		DPP-4-remmer (sitagliptine ²) ±metformine ¹	
	Dapagliflozine 10 mg	Placebo	Dapagliflozine 10 mg	Placebo
N^b	135	137	223	224
HbA1c (%) Baseline (gemiddelde) Verandering ten opzichte van de baseline Verschil met placebo ^c (BI van 95%)	7,92 -0,84 -0,54* (-0,74; -0,34)	8,11 -0,30 -0,30 (-0,30; -0,30)	7,90 -0,45 -0,48* (-0,62; -0,34)	7,97 0,04 0,04 (0,04; 0,04)
Patiënten (%) met de volgende resultaten: HbA1c < 7% gecorrigeerd voor de baseline	40,6**	25,9		
Lichaamsgewicht (kg) Baseline (gemiddelde) Verandering ten opzichte van de baseline Verschil met placebo ^c (BI van 95%)	86,28 -2,86 -1,97* (-2,63; -1,31)	87,74 -0,89 -0,89 (-0,89; -0,89)	91,02 -2,14 -1,89* (-2,37; -1,40)	89,23 -0,26 -0,26 (-0,26; -0,26)
¹ Metformine ≥ 1500 mg/dag; ² sitagliptine 100 mg/dag ^a LOCF: Last observation (vóór noodmedicatie bij patiënten die noodmedicatie gebruikten) carried forward ^b Alle gerandomiseerde patiënten die tijdens de kortdurende dubbelblinde periode minimaal één dosis van het dubbelblinde studiegeneesmiddel genomen hebben ^c Least squares mean gecorrigeerd voor de baselinewaarde * p-waarde < 0,0001 versus placebo + oraal glucoseverlagend geneesmiddel ** p-waarde < 0,05 versus placebo + oraal glucoseverlagend geneesmiddel				

Tabel 5. Resultaten van 24 weken durende, placebogecontroleerde studies met dapagliflozine als add-on combinatie met een sulfonylureum (glimepiride) of metformine plus een sulfonylureum.

	Add-on combinatie			
	Sulfonylureum (glimepiride ¹)		Sulfonylureum + Metformine ²	
	Dapagliflozine 10 mg	Placebo	Dapagliflozine 10 mg	Placebo
N ^a	151	145	108	108
HbA1c (%)^b				
Baseline (gemiddelde)	8,07	8,15	8,08	8,24
Verandering ten opzichte van de baseline ^c	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Verschil met placebo ^c (BI van 95%)	-0,68* (-0,86; -0,51)		-0,69* (-0,89; -0,49)	
Patiënten (%) met de volgende resultaten: HbA1c < 7% (LOCF)^d gecorrigeerd voor de baseline	31,7*	13,0	31,8*	11,1
Lichaamsgewicht (kg) (LOCF)^d				
Baseline (gemiddelde)	80,56	80,94	88,57	90,07
Verandering ten opzichte van de baseline ^c	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Verschil met placebo ^c (BI van 95%)	-1,54* (-2,17; -0,92)		-2,07* (-2,79; -1,35)	
¹ glimepiride 4 mg/dag; ² Metformine (formuleringen met onmiddellijke vrijgifte of met vertraagde afgifte) ≥ 1500 mg/dag plus de maximaal getolereerde dosis, wat ten minste de helft van de maximale dosis van een sulfonylureum moet zijn, gedurende ten minste 8 weken voorafgaand aan inclusie. ^a Gerandomiseerde en behandelde patiënten met een baseline- en ten minste 1 <i>post</i> -baselinemeting van doeltreffendheid. ^b Kolom 1 en 2, HbA1c geanalyseerd met behulp van LOCF (zie voetnoot d); Kolom 3 en 4, HbA1c geanalyseerd met behulp van LRM (zie voetnoot e). ^c Least squares mean gecorrigeerd voor de baselinewaarde ^d LOCF: <i>Last observation (vóór noodmedicatie bij patiënten die noodmedicatie gebruikten) carried forward</i> e LRM: <i>Longitudinal repeated measures</i> -analyse * p-waarde < 0,0001 versus placebo + ora(a)l(e) glucoseverlagend(e) geneesmiddel(en)				

Tabel 6. Resultaten in week 24 (LOCF^a) in een placebogecontroleerde studie van dapagliflozine in combinatie met insuline (alleen of met orale glucoseverlagende geneesmiddelen)

Parameter	Dapagliflozine 10 mg + insuline ± orale glucoseverlagende geneesmiddelen²	Placebo + insuline ± orale glucoseverlagende geneesmiddelen²
N^b	194	193
HbA1c (%)		
Baseline (gemiddelde)	8,58	8,46
Verandering ten opzichte van de baseline ^c	-0,90	-0,30
Verschil met placebo ^c (BI van 95%)	-0,60* (-0,74, -0,45)	
Lichaamsgewicht (kg)		
Baseline (gemiddelde)	94,63	94,21
Verandering ten opzichte van de baseline ^c	-1,67	0,02
Verschil met placebo ^c (BI van 95%)	-1,68* (-2,19, -1,18)	
Gemiddelde dagelijkse dosis insuline (IU)¹		
Baseline (gemiddelde)	77,96	73,96
Verandering ten opzichte van de baseline ^c	-1,16	5,08
Verschil met placebo ^c (BI van 95%)	-6,23* (-8,84, -3,63)	
Patiënten (%) met een afname van de gemiddelde dagelijkse dosis insuline van ten minste 10%	19,7**	11,0

^a LOCF: Last observation (vóór of op de dag van de eerste optitratie van insuline, indien nodig) carried forward

^b Alle gerandomiseerde patiënten die tijdens de kortdurende dubbelblinde periode minimaal één dosis van het dubbelblinde studiegeneesmiddel genomen hebben

^c Least squares mean gecorrigeerd voor de baselinewaarde en het gebruik van een oraal glucoseverlagend geneesmiddel

* p-waarde < 0,0001 versus placebo + insuline ± oraal glucoseverlagend geneesmiddel

** p-waarde < 0,05 versus placebo + insuline ± oraal glucoseverlagend geneesmiddel

¹ Optitratie van insulinerégimes (waaronder kortwerkende, middellangwerkende en basaalinsuline) werd alleen toegestaan als de patiënten voldeden aan de vooraf bepaalde criteria voor de FPG (nuchtere plasmagluucose).

² Vijftig procent van de patiënten volgde een monotherapie met insuline bij baseline; 50% kreeg 1 of 2 orale glucoseverlagende geneesmiddel(en) naast insuline: van deze laatste groep kreeg 80% alleen metformine, 12% kreeg een behandeling met metformine plus sulfonyleureum en de rest kreeg andere orale glucoseverlagende geneesmiddelen.

Nuchter plasmagluucose

Behandeling met dapagliflozine 10 mg als monotherapie of als add-on combinatie met ofwel metformine, glimepiride, metformine plus een sulfonyleureum, sitagliptine (met of zonder metformine) of insuline leidde tot statistisch significante afnames van de nuchtere plasmagluucose (-1,90 tot -1,20 mmol/l [-34,2 tot -21,7 mg/dl]) ten opzichte placebo (-0,33 tot 0,21 mmol/l [-6,0 tot 3,8 mg/dl]). Dit effect werd waargenomen in week 1 van de behandeling en bleef constant in studies die tot en met week 104 verlengd werden.

Postprandiale glucose

Behandeling met dapagliflozine 10 mg als add-on combinatie met glimepiride leidde na 24 weken tot statistisch significante afnames van het postprandiale glucosegehalte, 2 uur na een maaltijd, en deze hielden aan tot week 48.

Behandeling met dapagliflozine 10 mg als add-on combinatie met sitagliptine (met of zonder metformine) leidde na 24 weken tot afnames van het postprandiale glucosegehalte, 2 uur na een maaltijd, en deze hielden aan tot week 48.

Lichaamsgewicht

Het gebruik van dapagliflozine 10 mg in combinatie met metformine, glimepiride, metformine plus een sulfonyleureum, sitagliptine (met of zonder metformine) of insuline leidde tot een statistisch significante afname van het lichaamsgewicht na 24 weken ($p < 0,0001$; tabellen 4 en 5).

Deze effecten hielden aan in langer durende onderzoeken. Na 48 weken was het verschil voor dapagliflozine als add-on combinatie met sitagliptine (met of zonder metformine) ten opzichte van placebo -2,22 kg. Na 102 weken was het verschil voor dapagliflozine in combinatie met metformine ten opzichte van placebo, of in combinatie met insuline ten opzichte van placebo respectievelijk -2,14 kg en -2,88 kg.

In een actief gecontroleerde niet-inferioriteitsstudie resulteerde dapagliflozine in combinatie met metformine in een statistisch significante afname van het lichaamsgewicht ten opzichte van glipizide van -4,65 kg na 52 weken ($p < 0,0001$, tabel 3) die aanhield tot 104 en 208 weken (respectievelijk -5,06 kg en -4,38 kg).

Een 24 weken durende studie met 182 diabetespatiënten, waarbij dual X-ray absorptiometrie (DXA) werd gebruikt om de lichaamssamenstelling te evalueren, toonde bij gebruik van dapagliflozine 10 mg en metformine ten opzichte van placebo en metformine afnames aan van respectievelijk het lichaamsgewicht en het lichaamsvet in plaats van afnames van mager weefsel of vochtverlies, zoals gemeten met DXA. Behandeling met Forxiga plus metformine toonde een numerieke afname van het viscerale vetweefsel in vergelijking met placebo voor de behandeling met metformine in een substudie met MRI-scans.

Bloeddruk

In een vooraf gespecificeerde gepoolde analyse van 13 placebogecontroleerde studies leidde behandeling met dapagliflozine 10 mg tot een verandering van de systolische bloeddruk ten opzichte van de baseline van -3,7 mmHg en van de diastolische bloeddruk van -1,8 mmHg versus -0,5 mmHg voor de systolische en -0,5 mmHg voor de diastolische bloeddruk voor de placebogroep in week 24. Er werden tot aan 104 weken vergelijkbare verlagingen gezien.

Bij twee 12 weken durende, placebogecontroleerde studies werden in totaal 1062 patiënten met onvoldoende gereguleerde diabetes type 2 en hypertensie (ondanks bestaande stabiele behandeling met een ACE-remmer of ARB in één studie en een ACE-remmer of ARB en een aanvullende antihypertensieve behandeling in een andere studie) behandeld met dapagliflozine 10 mg of met placebo. Na 12 weken was er bij beide studies door de behandeling met dapagliflozine 10 mg plus de gebruikelijke antidiabetische behandeling verbetering opgetreden in HbA1c en was de systolische bloeddruk, gecorrigeerd voor placebo, verlaagd met gemiddeld resp. 3,1 en 4,3 mmHg.

Cardiovasculaire veiligheid

Er is een meta-analyse uitgevoerd van de cardiovasculaire voorvallen in het klinische programma. In het klinische programma had 34,4% van de proefpersonen een voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen (uitgezonderd hypertensie) als baseline en 67,9% had hypertensie. De cardiovasculaire episodes werden beoordeeld door een onafhankelijke beoordelingscommissie. Het primaire eindpunt was de tijd-tot-het-eerste-voorval van een van de volgende uitkomsten: cardiovasculair overlijden, beroerte, myocardinfarct (MI) of ziekenhuisopname vanwege instabiele angina. Primaire episodes deden zich voor met een percentage van 1,62% per patiëntjaar bij personen die met dapagliflozine behandeld werden en 2,06% per patiëntjaar bij personen die met de comparator behandeld werden. De risicoverhouding (hazard ratio), wanneer dapagliflozine wordt vergeleken met de comparator was 0,79

(95% betrouwbaarheidsinterval [BI]: 0,58 - 1,07). Dit geeft aan dat in deze analyse de behandeling met Forxiga niet in verband gebracht wordt met een toename van het cardiovasculaire risico bij patiënten met type 2 diabetes mellitus. Cardiovasculair overlijden, MI en beroerte werden waargenomen met een hazard ratio van 0,77 (95% BI: 0,54; 1,10).

Patiënten met nierinsufficiëntie

Matige nierinsufficiëntie (eGFR ≥ 30 tot < 60 ml/min/1,73 m²)

De werkzaamheid van dapagliflozine werd ook afzonderlijk geëvalueerd in een aparte studie met diabetespatiënten met matige nierinsufficiëntie (252 patiënten met een gemiddelde eGFR van 45 ml/min/1,73 m²). De gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline in de HbA1c-waarden na 24 weken was -0,44% voor dapagliflozine 10 mg en -0,33% voor placebo.

Patiënten met een baseline HbA1c $\geq 9\%$

In een vooraf gedefinieerde analyse van proefpersonen met een baseline HbA1c $\geq 9\%$ resulteerde behandeling met dapagliflozine 10 mg in statistisch significante afnames in HbA1c in week 24, zowel bij monotherapie (gecorrigeerd gemiddelde verandering ten opzichte van baseline: -2,04% en 0,19% voor respectievelijk dapagliflozine 10 mg en placebo) als bij add-on combinatietherapie met metformine (gecorrigeerde gemiddelde verandering ten opzichte van baseline: -1,32% en -0,53% voor respectievelijk dapagliflozine en placebo).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met dapagliflozine in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met diabetes type 2 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Dapagliflozine werd na orale toediening snel en goed geabsorbeerd. De maximale concentraties van dapagliflozine in plasma (C_{max}) werden doorgaans binnen 2 uur na toediening op de nuchtere maag bereikt. De geometrisch gemiddelde stationaire C_{max} - en AUC_{τ} -waarden van dapagliflozine na doses van 10 mg dapagliflozine eenmaal daags waren respectievelijk 158 ng/ml en 628 ng h/ml. De absolute orale biologische beschikbaarheid van dapagliflozine na toediening van een dosis van 10 mg is 78%. Toediening met een vetrijke maaltijd deed de C_{max} van dapagliflozine tot 50% afnemen en verlengde de T_{max} met ongeveer 1 uur, maar dit veranderde de AUC niet in vergelijking met toediening op de nuchtere maag. Deze veranderingen worden niet van klinisch belang beschouwd. Forxiga kan dus met of zonder voedsel worden ingenomen.

Distributie

Dapagliflozine is ongeveer voor 91% eiwitgebonden. De proteïnebinding veranderde niet bij verschillende aandoeningen (bv. nier- of leverinsufficiëntie). Het gemiddelde steady-state distributievolume van dapagliflozine was 118 liter.

Biotransformatie

Dapagliflozine wordt uitgebreid gemetaboliseerd, waarbij hoofdzakelijk dapagliflozine-3-O-glucuronide, een inactieve metaboliet, ontstaat. Dapagliflozine-3-O-glucuronide of andere metabolieten dragen niet bij aan de glucoseverlagende effecten. De vorming van dapagliflozine-3-O-glucuronide wordt gemedieerd door UGT1A9, een enzym dat in de lever en nieren aanwezig is, en metabolisme gemedieerd door CYP was een weinig belangrijke klaringsroute bij de mens.

Eliminatie

De gemiddelde terminale plasmahalfwaardetijd ($t_{1/2}$) voor dapagliflozine was 12,9 uur na één enkele orale dosis van dapagliflozine 10 mg bij gezonde proefpersonen. De gemiddelde totale systemische klaring van intraveneus toegediend dapagliflozine was 207 ml/min. Dapagliflozine en de bijbehorende metabolieten worden in de eerste plaats uitgescheiden via de urine, waarbij minder dan 2% onveranderd dapagliflozine is. Na toediening van een dosis [¹⁴C]-dapagliflozine van 50 mg werd 96%

terugggevonden: 75% in de urine en 21% in de feces. In de feces werd ongeveer 15% van de dosis uitgescheiden als oorspronkelijk geneesmiddel.

Lineariteit

De blootstelling aan dapagliflozine nam evenredig toe met een toenemende dosis dapagliflozine in het bereik van 0,1 tot 500 mg en de farmacokinetiek veranderde niet met de tijd na herhaalde dagelijkse toediening tot aan 24 weken.

Speciale patiëntengroepen

Nierinsufficiëntie

In de steady-state (20 mg dapagliflozine eenmaal daags gedurende 7 dagen) hadden patiënten met diabetes mellitus type 2 en lichte, matige of ernstige nierinsufficiëntie (zoals bepaald door de klaring van iohexol in plasma) een gemiddelde systemische blootstelling aan dapagliflozine van respectievelijk 32%, 60% en 87% hoger dan die van patiënten met diabetes mellitus type 2 en een normale nierfunctie. De steady-state glucose-uitscheiding in de urine gedurende 24 uur was in hoge mate afhankelijk van de nierfunctie en er werd 85, 52, 18 en 11 g glucose per dag uitgescheiden door patiënten met diabetes mellitus type 2 en respectievelijk een normale nierfunctie of milde, matige of ernstige nierinsufficiëntie. De uitwerking van hemodialyse op de blootstelling aan dapagliflozine is onbekend.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse A en B) waren de gemiddelde C_{\max} en AUC van dapagliflozine respectievelijk tot 12% en 36% hoger ten opzichte van gezonde overeenkomende controlepersonen. Deze verschillen werden als klinisch niet relevant beschouwd. Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C) waren de gemiddelde C_{\max} en AUC van dapagliflozine respectievelijk 40% en 67% hoger dan bij gezonde overeenkomende controlepersonen.

Ouderen (≥ 65 jaar)

Er is geen klinisch betekenisvolle toename van de blootstelling uitsluitend op grond van leeftijd bij patiënten tot en met 70 jaar. Echter, een verhoogde blootstelling wegens leeftijdsgerelateerde afname van de nierfunctie kan worden verwacht. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om conclusies te trekken over blootstelling bij patiënten > 70 jaar oud.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek is bij pediatrische patiënten niet onderzocht.

Geslacht

De gemiddelde AUC_{ss} van dapagliflozine bij vrouwen was naar schatting ongeveer 22% hoger dan bij mannen.

Ras

Er waren geen klinisch relevante verschillen in systemische blootstelling tussen het blanke, zwarte of Aziatische ras.

Lichaamsgewicht

Het bleek dat de blootstelling aan dapagliflozine afnam met toenemend gewicht. Patiënten met een laag gewicht hebben dus mogelijk een iets hogere blootstelling en patiënten met een hoog gewicht een iets lagere blootstelling. De verschillen in blootstelling werden echter niet als klinisch betekenisvol beschouwd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogene potentieel en vruchtbaarheid. Tijdens 2-jaars

carcinogeniciteitstudies induceerde dapagliflozine geen tumoren bij muizen of ratten, ongeacht de dosis.

Toxiciteit voor de voortplanting en ontwikkeling

Directe toediening van dapagliflozine aan gezoogde jonge ratten en indirecte blootstelling in de laatste fase van de dracht (tijdsperiodes die overeenstemmen met het tweede en derde trimester van de zwangerschap qua ontwikkeling van de nieren bij de mens) en bij het zogen gaan elk gepaard met een hogere incidentie en/of ernstgraad van verwijdingen van het nierbekken en de nierbuizen bij nakomelingen.

In een toxiciteitstudie bij jonge ratten, waarbij dapagliflozine rechtstreeks werd toegediend vanaf dag 21 na de geboorte tot dag 90, werden verwijdingen van het nierbekken en de nierbuizen gemeld bij alle doseringsniveaus; de blootstellingen van de jongen aan de laagste geteste dosis waren ≥ 15 keer de maximaal aanbevolen dosis voor mensen. Deze bevindingen gingen samen met dosisgerelateerde toenames in het gewicht van de nieren en macroscopische niervergroting die bij alle doses werden waargenomen. De verwijdingen van het nierbekken en de nierbuizen die bij jonge dieren werden waargenomen, werden niet volledig ongedaan gemaakt binnen de herstelperiode van ongeveer 1 maand.

In een afzonderlijke studie naar pre- en postnatale ontwikkeling werd dapagliflozine toegediend aan moederratten vanaf dag 6 van de dracht tot en met dag 21 na de geboorte en indirect aan de jongen *in utero* en tijdens het zogen. (Er werd een satellietstudie uitgevoerd om de blootstelling aan dapagliflozine in de melk en bij de jongen te evalueren.) Er werd een hogere incidentie of ernstgraad van verwijdingen van het nierbekken waargenomen bij volwassen jongen van behandelde wijfjes, maar alleen bij de hoogste bestudeerde dosis (de bijbehorende blootstellingen aan dapagliflozine van moeder en jongen waren respectievelijk 1415 en 137 keer de menselijke waarden bij de maximaal aanbevolen dosis voor mensen). De bijkomende toxiciteit voor de ontwikkeling was beperkt tot dosisgerelateerde afnames van het lichaamsgewicht van de jongen en werd alleen waargenomen bij doses van ≥ 15 mg/kg/dag (de bijbehorende blootstellingen van jongen waren ≥ 29 keer de menselijke waarden bij de maximaal aanbevolen dosis voor mensen). De maternale toxiciteit kwam alleen tot uiting bij de hoogste bestudeerde dosis en was beperkt tot afnames, van voorbijgaande aard, in lichaamsgewicht en voedselinname bij de dosering. Het No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) voor ontwikkelingstoxiciteit, de laagste bestudeerde dosis, hangt samen met een veelvoud aan maternale systemische blootstelling die ongeveer 19 keer de menselijke waarde is bij de maximaal aanbevolen dosis voor mensen.

In aanvullende studies naar de ontwikkeling van het embryo/de foetus bij ratten en konijnen werd dapagliflozine toegediend met tussenpozen, die samenvielen met de belangrijkste periodes van orgaanvorming in elke soort. Bij konijnen werd bij geen enkele geteste dosis toxiciteit waargenomen, noch voor de moeder noch voor de ontwikkeling; de hoogste bestudeerde dosis gaat samen met een veelvoud aan systemische blootstellingen van ongeveer 1191 keer de maximaal aanbevolen dosis voor mensen. Bij ratten was dapagliflozine noch embryolethaal noch teratogeen bij blootstelling aan maximaal 1441 keer de maximaal aanbevolen dosis voor mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose (E460i)
Watervrije lactose
Crospovidon (E1202)
Siliciumdioxide (E551)
Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling

Polyvinylalcohol (E1203)
Titaniumdioxide (E171)
Macrogol 3350
Talk (E553b)
IJzeroxide geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Alu/Alu blisterverpakking

Verpakkingen van 14, 28 en 98 filmomhulde tabletten in niet-geperforeerde blisterverpakkingen met kalender.

Verpakkingen van 30x1 en 90x1 filmomhulde tabletten in geperforeerde blisterverpakkingen, geschikt voor eenheidsaflevering.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Forxiga 5 mg, filmomhulde tabletten

EU/1/12/795/001 14 filmomhulde tabletten

EU/1/12/795/002 28 filmomhulde tabletten

EU/1/12/795/003 98 filmomhulde tabletten

EU/1/12/795/004 30 x 1 (eenheidsdosis) filmomhulde tabletten

EU/1/12/795/005 90 x 1 (eenheidsdosis) filmomhulde tabletten

Forxiga 10 mg, filmomhulde tabletten

EU/1/12/795/006 14 filmomhulde tabletten

EU/1/12/795/007 28 filmomhulde tabletten

EU/1/12/795/008 98 filmomhulde tabletten

EU/1/12/795/009 30 x 1 (eenheidsdosis) filmomhulde tabletten

EU/1/12/795/010 90 x 1 (eenheidsdosis) filmomhulde tabletten

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

12 november 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Duitsland

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK10 2NA
Verenigd Koninkrijk

Bristol Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
IT-03012 Anagni (FR)
Italië

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau.
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de

bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS 5 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Forxiga 5 mg, filmomhulde tabletten
dapagliflozine

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat dapagliflozineproopaandiolmonohydraat, overeenkomend met 5 mg dapagliflozine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Lees de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30x1 filmomhulde tabletten
90x1 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/795/001 14 filmomhulde tabletten
EU/1/12/795/002 28 filmomhulde tabletten
EU/1/12/795/003 98 filmomhulde tabletten
EU/1/12/795/004 30 x 1 (eenheidsdosis) filmomhulde tabletten
EU/1/12/795/005 90 x 1 (eenheidsdosis) filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

forxiga 5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS 10 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Forxiga 10 mg, filmomhulde tabletten
dapagliflozine

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat dapagliflozineproopaandiolmonohydraat, overeenkomend met 10 mg dapagliflozine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Lees de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30x1 filmomhulde tabletten
90x1 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Voor oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/795/006 14 filmomhulde tabletten
EU/1/12/795/007 28 filmomhulde tabletten
EU/1/12/795/008 98 filmomhulde tabletten
EU/1/12/795/009 30 x 1 (eenheidsdosis) filmomhulde tabletten
EU/1/12/795/010 90 x 1 (eenheidsdosis) filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

forxiga 10 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blisterverpakking, geperforeerd, geschikt voor eenheidsaflevering, 5 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Forxiga 5 mg tabletten
dapagliflozine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blisterverpakking, geperforeerd, geschikt voor eenheidsaflevering, 10 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Forxiga 10 mg tabletten
dapagliflozine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blisterverpakking, niet-geperforeerd, met kalender, 5 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Forxiga 5 mg tabletten
dapagliflozine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Maandag Dinsdag Woensdag Donderdag Vrijdag Zaterdag Zondag

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blisterverpakking, niet-geperforeerd, met kalender, 10 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Forxiga 10 mg tabletten
dapagliflozine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Maandag Dinsdag Woensdag Donderdag Vrijdag Zaterdag Zondag

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Forxiga 5 mg filmomhulde tabletten Forxiga 10 mg filmomhulde tabletten dapagliflozine

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben ze dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Forxiga bevat het werkzame bestanddeel dapagliflozine. Dit behoort tot een groep medicijnen die ‘orale antidiabetesmiddelen’ wordt genoemd.

- Dit zijn middelen tegen diabetes die via de mond worden ingenomen.
- Ze werken door de hoeveelheid suiker (glucose) in uw bloed te verlagen.

Forxiga wordt gebruikt bij een soort diabetes die ‘diabetes mellitus type 2’ wordt genoemd, bij volwassen patiënten (18 jaar en ouder). ‘Diabetes mellitus type 2’ is het soort diabetes dat meestal begint als u wat ouder bent. Wanneer u diabetes type 2 heeft, dan maakt uw alvleesklier niet genoeg insuline aan, of is uw lichaam niet in staat om de aangemaakte insuline op de juiste manier te gebruiken. Dit leidt tot een hoog gehalte aan suiker in uw bloed. Forxiga werkt door het teveel aan suiker in uw lichaam via uw urine te verwijderen.

- Forxiga wordt gebruikt als uw diabetes onvoldoende onder controle gehouden kan worden met andere geneesmiddelen tegen diabetes, samen met dieet en lichaamsbeweging.
- Wanneer u metformine niet kunt verdragen, dan kan uw arts u vertellen dat u alleen Forxiga moet gebruiken, of dat u Forxiga samen met een ander diabetesmiddel moet gebruiken. Dit kan een ander geneesmiddel zijn dat u via de mond inneemt en het kan insuline zijn, dat u via een injectie gebruikt.

Het is belangrijk dat u het advies van uw arts, verpleegkundige of apotheker over dieet en lichaamsbeweging blijft opvolgen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt en tijdens behandeling met dit middel, als:

- u ‘diabetes mellitus type 1’ heeft. Deze soort diabetes begint meestal op jonge leeftijd en uw lichaam maakt helemaal geen insuline aan.
- u de volgende tekenen ervaart: snel gewichtsverlies, misselijkheid, overgeven, buikpijn, overmatig dorstgevoel, snelle en diepe ademhaling, verwardheid, ongebruikelijke slaperigheid of vermoeidheid, een zoete geur van uw adem, een zoete of metaalachtige smaak in uw mond of een andere geur van uw urine of zweet. Raadpleeg onmiddellijk een arts of ga naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis. Deze symptomen kunnen een teken zijn van “diabetische ketoacidose”, een probleem dat u kunt krijgen als u diabetes heeft door verhoogde ‘keton’-waarden in uw urine of bloed, aantoonbaar met testen. Het risico op het ontwikkelen van diabetische ketoacidose wordt mogelijk verhoogd door gedurende langere tijd te vasten, overmatig alcoholgebruik, uitdroging, abrupte verlagingen van uw insulinedosering, of een hogere behoefte aan insuline als gevolg van een grote chirurgische ingreep of ernstige aandoening.
- u een probleem heeft met uw nieren. Uw arts kan u een ander middel geven.
- u een probleem heeft met uw lever. Uw arts kan u vertellen dat u moet beginnen met een lagere dosering.
- u ernstige hartproblemen heeft of gehad heeft of een beroerte heeft gehad
- u geneesmiddelen tegen hoge bloeddruk (hypertensie) gebruikt of een te lage bloeddruk heeft of gehad (hypotensie). Zie verder ‘**Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**’
- u zeer hoge bloedsuikerwaarden heeft en daardoor meer kans heeft om uitgedroogd te raken (u verliest teveel lichaamsvocht). Mogelijke verschijnselen van uitdroging worden vermeld aan het begin van rubriek 4, ‘Mogelijke bijwerkingen’. Vertel het aan uw arts als u zulke verschijnselen heeft, voordat u begint met Forxiga.
- u last heeft, of last krijgt van misselijkheid, overgeven of koorts, of als u moeite heeft met eten en/of drinken. Deze verschijnselen kunnen uitdroging veroorzaken. Om uitdroging te voorkomen kan uw arts u vertellen dat u tijdelijk moet stoppen met Forxiga totdat u zich beter voelt.
- u vaak last heeft van ontstekingen in de urinewegen.
- u 75 jaar of ouder bent. U mag dan niet starten met het gebruik van Forxiga.
- u een ander geneesmiddel gebruikt tegen diabetes waar pioglitazon in zit, dan mag u niet starten met de behandeling met Forxiga.
- u een verhoogd aantal rode bloedcellen heeft (waargenomen in tests).

Zoals voor alle diabetespatiënten is het belangrijk dat u uw voeten regelmatig controleert en dat u zich houdt aan het advies over voetverzorging dat u van uw arts, apotheker of verpleegkundige heeft gekregen.

Als één of meer van de bovenstaande omschrijvingen op u van toepassing is, of als u het niet zeker weet, raadpleeg dan uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u begint met Forxiga.

Nierfunctie

De werking van uw nieren moet worden getest voordat u dit middel gaat gebruiken en terwijl u dit middel gebruikt.

Glucose in urine

Vanwege de manier waarop Forxiga werkt, zal uw urine positief testen op glucose wanneer u dit geneesmiddel gebruikt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Forxiga wordt niet aanbevolen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar want er is geen onderzoek gedaan bij deze patiënten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Forxiga nog andere geneesmiddelen of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Dit is vooral belangrijk in de volgende gevallen:

- Als u plastabletten gebruikt, die uw lichaam helpen om vocht af te voeren (diureticum). Uw arts kan u vertellen dat u moet stoppen met Forxiga. Mogelijke verschijnselen dat uw lichaam teveel vocht verliest, worden vermeld in rubriek 4 ‘Mogelijke bijwerkingen’.
- Als u andere geneesmiddelen gebruikt die het suikergehalte in uw bloed verlagen, zoals insuline of een medicijn dat ‘sulfonylureum’ wordt genoemd. Uw arts zal u mogelijk vertellen dat u minder van deze andere geneesmiddelen moet gebruiken, om er zo voor te zorgen dat het suikergehalte in uw bloed niet te laag wordt (hypoglykemie).

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gaat gebruiken.

U moet stoppen met het gebruik van dit middel als u zwanger raakt omdat het niet wordt aanbevolen tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap. Bepreek met uw arts wat voor u de beste manier is om uw bloedsuiker te reguleren tijdens uw zwangerschap.

Raadpleeg uw arts voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken als u borstvoeding geeft of wilt gaan geven. Forxiga mag niet worden gebruikt als u borstvoeding geeft. Het is niet bekend of dit middel in de moedermelk terechtkomt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Forxiga heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

Wanneer dit middel gelijktijdig wordt gebruikt met andere geneesmiddelen die ‘sulfonylureums’ worden genoemd, of met insuline, dan kan dit een te laag bloedsuikergehalte veroorzaken (hypoglykemie). Dit kan symptomen veroorzaken zoals rillen, zweten en een veranderd gezichtsvermogen, en dit kan uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te bedienen aantasten. Neem geen deel aan het verkeer en gebruik geen gereedschap of machines als u duizelig bent tijdens het gebruik van Forxiga.

Forxiga bevat lactose

Forxiga bevat lactose (melksuiker). Als uw arts heeft gezegd dat u bepaalde suikers niet kunt verdragen, raadpleeg dan uw arts voordat u begint met dit middel.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Hoeveel u moet innemen?

- De gebruikelijke dosering is één tablet van 10 mg per dag.
- Uw arts kan u laten beginnen met 5 mg per dag als u een probleem heeft met uw lever.
- Uw arts zal de sterkte voorschrijven die geschikt is voor u.

Hoe moet u dit middel innemen?

- Slik de tablet in zijn geheel door, met een half glas water.
- U kunt uw tablet met of zonder voedsel innemen.
- U kunt de tablet op elk moment van de dag innemen, maar probeer hem wel elke dag op hetzelfde tijdstip in te nemen. Dit helpt u herinneren dat u hem moet innemen.

Uw arts kan Forxiga samen met (een) ander(e) medicijn(en) voorschrijven om de hoeveelheid suiker in uw bloed te verlagen. Dit kan/kunnen (een) medicijn(en) zijn dat u via de mond inneemt of insuline dat u via een injectie gebruikt. Vergeet niet om dit/deze andere medicijn(en) precies zo te gebruiken, zoals uw arts heeft verteld. Dit zal helpen om de beste resultaten voor uw gezondheid te krijgen.

Dieet en lichaamsbeweging

Om uw diabetes onder controle te houden, moet u doorgaan met uw dieet en lichaamsbeweging zelfs als u dit geneesmiddel gebruikt. Het is dus belangrijk dat u het advies over dieet en lichaamsbeweging volgt dat u van uw arts, apotheker of verpleegkundige krijgt. Als u een speciaal dieet volgt voor diabetici om gewicht te verliezen, ga hier dan vooral mee door terwijl u Forxiga neemt.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer tabletten Forxiga heeft ingenomen dan u zou moeten, ga dan onmiddellijk naar een arts of naar het ziekenhuis. Neem de verpakking van het geneesmiddel mee.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Wat u moet doen, als u een tablet bent vergeten, hangt af van hoe lang het nog duurt tot uw volgende dosis.

- Als het nog 12 uur of langer duurt tot uw volgende dosis, neem dan een dosis Forxiga zodra u eraan denkt. Neem uw volgende dosis op de gebruikelijke tijd.
- Als het minder dan 12 uur duurt tot uw volgende dosis, dan slaat u de gemiste dosis over. Neem uw volgende dosis op de gebruikelijke tijd.
- Neem geen dubbele dosis Forxiga om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met Forxiga zonder dit eerst met uw arts te bespreken. Uw bloedsuiker kan stijgen zonder dit geneesmiddel.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Stop met Forxiga en ga zo snel mogelijk naar een arts als u een of meer van de volgende ernstige bijwerkingen heeft:

- uw lichaam verliest teveel vocht (uitdroging), dit komt soms voor.

Dit zijn de verschijnselen wanneer uw lichaam teveel vocht verliest:

- erg droge of plakkerige mond, veel dorst hebben
- zich heel slaperig of vermoeid voelen
- weinig of niet kunnen plassen
- snelle hartslag

- urineweginfectie, dit komt vaak voor.

Dit zijn de verschijnselen van een ernstige urineweginfectie:

- koorts en/of rillingen
- een brandend gevoel tijdens het plassen
- pijn in uw rug of zij

Het komt maar soms voor, maar als u bloed in uw urine ziet, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts.

Neem onmiddellijk contact op met een arts of ga naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis wanneer u een van de volgende bijwerkingen ervaart:

- diabetische ketoacidose, dit komt zelden voor (bij minder dan 1 op de 1.000 mensen)

Dit zijn de tekenen van diabetische ketoacidose (zie ook rubriek 2 “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?”):

- verhoogde ‘keton’-waarden in uw urine of bloed
- snel gewichtsverlies
- misselijkheid of overgeven
- buikpijn
- overmatig dorstgevoel
- snelle en diepe ademhaling
- verwardheid
- ongebruikelijke slaperigheid of vermoeidheid
- een zoete geur van uw adem, een zoete of metaalachtige smaak in uw mond of een andere geur van uw urine of zweet.

Dit kan voorkomen ongeacht uw bloedglucoseniveau. Uw arts kan besluiten dat u tijdelijk of permanent moet stoppen met uw behandeling met Forxiga.

Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts als u een van de volgende bijwerkingen hebt:

Zeer vaak (kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- te lage bloedsuiker (hypoglykemie) – bij gelijktijdig gebruik met een sulfonylureum of insuline.

Dit zijn de verschijnselen van te lage bloedsuiker:

- trillen, zweten, hevige angstgevoelens, snelle hartslag
- honger, hoofdpijn, veranderingen in gezichtsvermogen
- een verandering van uw stemming of een gevoel van verwarring

Uw arts zal u vertellen hoe u een te lage bloedsuiker moet behandelen en wat u moet doen als u één of meer van de bovengenoemde verschijnselen krijgt.

Andere bijwerkingen bij het gebruik van Forxiga:

Vaak (kan voorkomen bij minder dan 1 op de 10 mensen)

- genitale infectie (spruw) van uw penis of vagina (te merken aan irritatie, jeuk, ongebruikelijke afscheiding of geur)
- rugpijn
- meer plassen dan gebruikelijk of vaker moeten plassen
- veranderingen in de hoeveelheid cholesterol of vet in uw bloed (aangetoond door tests)
- veranderingen in de hoeveelheid rode bloedcellen in uw bloed (aangetoond door tests)
- duizeligheid

Soms (kan voorkomen bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- dorst
- obstipatie
- 's nachts wakker worden om te plassen
- droge mond
- gewichtsafname
- veranderingen in laboratoriumbloedtests (bijvoorbeeld creatinine of ureum)
- verminderde nierfunctie

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de stripverpakking en op de doos, na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is dapagliflozine.

Elke Forxiga 5 mg filmomhulde tablet (tablet) bevat dapagliflozinepropaandiolmonohydraat overeenkomend met 5 mg dapagliflozine.

Elke Forxiga 10 mg filmomhulde tablet (tablet) bevat dapagliflozinepropaandiolmonohydraat, overeenkomend met 10 mg dapagliflozine.

- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - tabletkern: microkristallijne cellulose (E460i), watervrije lactose (zie rubriek 2 'Forxiga bevat lactose'), crospovidon (E1202), siliciumdioxide (E551), magnesiumstearaat (E470b).
 - filmomhulsel: polyvinylalcohol (E1203), titaandioxide (E171), macrogol 3350, talk (E553b), geel ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Forxiga eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Forxiga 5 mg filmomhulde tabletten zijn geel en rond met een diameter van 0,7 cm. Er staat "5" aan de ene kant en "1427" aan de andere kant.
- Forxiga 10 mg filmomhulde tabletten zijn geel en diamantvormig, ongeveer 1,1 x 0,8 cm diagonaal. Er staat "10" aan de ene kant en "1428" aan de andere kant.

Forxiga 5 mg tabletten en Forxiga 10 mg tabletten zijn beschikbaar in aluminium blisterverpakkingen van 14, 28 of 98 filmomhulde tabletten in niet-geperforeerde blisters met kalenderaanduiding en 30x1 of 90x1 filmomhulde tabletten in geperforeerde blisters, geschikt voor eenheidsaflevering.

Mogelijk worden niet alle verpakkingen in uw land in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

Fabrikant

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Duitsland

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK10 2NA
Verenigd Koninkrijk

Bristol-Myers Squibb Company
Contrada Fontana del Ceraso
IT-03012 Anagni (FR)
Italië

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: + 370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: + 356 2277 8000

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti
AstraZeneca
Tel: + 372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España
AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: + 371 67377100

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

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

Portugal
AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: + 386 1 51 35 600

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

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Bijlage IV

Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Natriumglucose-cotransporter-2-remmers (SGLT2-remmers) worden gebruikt in combinatie met een dieet en lichaamsbeweging bij patiënten met diabetes type 2, ofwel alleen ofwel in combinatie met andere diabetesmiddelen.

In maart 2016 werd het EMA door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen van canagliflozine in kennis gesteld van een ongeveer tweevoudige toename van het aantal amputaties van de onderste ledematen bij patiënten die met canagliflozine werden behandeld ten opzichte van placebo in het door de vergunninghouder gesponsorde lopende CANVAS-onderzoek naar cardiovasculaire voorvallen. Daarnaast wees een analyse van het lopende nieronderzoek CANVAS-R bij een populatie die vergelijkbaar was met die van CANVAS, op een numerieke disbalans met betrekking tot amputatievoorvallen.

Naar aanleiding van de door het EMA ontvangen informatie deed de onafhankelijke datamonitoringcommissie voor CANVAS en CANVAS-R, die toegang heeft tot alle ongeblindeerde cardiovasculair uitkomsten en veiligheidsgegevens, de aanbeveling om het onderzoek voort te zetten, maatregelen te nemen om dit potentiële risico tot een minimum te beperken en deelnemers goed over dit risico te informeren.

De Europese Commissie (EC) zette op 15 april 2016 een procedure in gang krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004. Het PRAC werd verzocht het effect van de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die canagliflozine bevatten te beoordelen, na te gaan of er sprake is van een klasse-effect en uiterlijk 31 maart 2017 een aanbeveling te doen over de vraag of de relevante handelsvergunningen moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken en of voorlopige maatregelen nodig zijn om een veilig en doeltreffend gebruik van deze geneesmiddelen te waarborgen.

Op 2 mei 2016 werd een rechtstreeks schrijven aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg verspreid om professionele zorgverleners erop te wijzen dat een tweemaal zo hoge incidentie van amputaties van de onderste ledematen (vooral van tenen) was waargenomen in een klinisch onderzoek met canagliflozine. Bovendien werd benadrukt dat patiënten moet worden gewezen op het belang van preventieve standaardvoetverzorging. In het schrijven werd professionele zorgverleners ook gevraagd te overwegen de behandeling stop te zetten bij patiënten bij wie voorvallen voorafgaand aan amputatie optreden.

Verder was het PRAC van oordeel dat een klasse-effect niet kon worden uitgesloten, aangezien alle SGLT2-remmers hetzelfde werkingsmechanisme hebben, aangezien het mechanisme dat mogelijk tot een verhoogd risico op amputatie leidt niet bekend is en aangezien op dit moment geen onderliggende oorzaak specifiek voor canagliflozine-bevattende geneesmiddelen kan worden vastgesteld. Daarom heeft de EC op 6 juli 2016 een verzoek gedaan om alle goedgekeurde producten van de klasse van SGLT2-remmers in de huidige procedure op te nemen.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC

Na bestudering van alle beschikbare gegevens was het PRAC van mening dat de toenemende hoeveelheid gegevens over amputatie in CANVAS en CANVAS-R een verhoogd risico op amputatie voor canagliflozine bevestigt; het is onwaarschijnlijk dat het verschil in amputatierisico dat bij canagliflozine wordt waargenomen ten opzichte van placebo aan toeval kan worden toegeschreven. Het PRAC was ook van oordeel dat gegevens over amputatievoorvallen afkomstig van klinische onderzoeken en post-marketing surveillance voor dapagliflozine- en empagliflozine-bevattende geneesmiddelen niet in dezelfde mate beschikbaar zijn als voor canagliflozine-bevattende geneesmiddelen of dat er sprake was van enkele beperkingen met betrekking tot het verzamelen van gegevens.

Het PRAC was ook van mening dat het momenteel niet mogelijk is een onderliggende oorzaak voor de waargenomen disbalans in het amputatierisico vast te stellen die specifiek toe te schrijven is aan

canagliflozine-bevattende geneesmiddelen en niet aan de andere geneesmiddelen van de klasse. Alle middelen van de klasse hebben hetzelfde werkingsmechanisme en er is geen bevestigd onderliggend mechanisme specifiek voor canagliflozine. Het werkingsmechanisme op basis waarvan zou kunnen worden ingeschat welke patiënten een risico lopen, is derhalve nog onduidelijk.

Het PRAC merkte op dat een verhoogd risico op amputatie tot nu toe alleen bij canagliflozine werd waargenomen, maar dat er nog één groot onderzoek naar cardiovasculaire uitkomsten voor dapagliflozine loopt (DECLARE) en dat amputatievoorvallen niet systematisch werden geregistreerd in het voltooide grote onderzoek naar cardiovasculaire uitkomsten dat werd uitgevoerd met empagliflozine (EMPA-REG). Derhalve is het momenteel niet mogelijk vast te stellen of het verhoogde amputatierisico wel of geen klasse-effect is.

Gezien het bovenstaande concludeerde het PRAC na beoordeling van alle ingediende gegevens derhalve dat de baten-risicoverhouding van de bovengenoemde producten positief blijft, maar was het van oordeel dat wijzigingen in de productinformatie van alle goedgekeurde SGLT2-remmers in de vorm van aanvullende informatie over het risico op amputaties van de onderste ledematen, alsook in het risicobeheerplan op te nemen aanvullende geneesmiddelenbewakingsactiviteiten gerechtvaardigd zijn. De afronding van de CANVAS- en CANVAS-R-onderzoeken en de CREDENCE- en DECLARE-onderzoeken is gepland voor respectievelijk 2017 en 2020. De definitieve analyse van deze onderzoeken zal, na opheffing van de blinding, verdere informatie opleveren over baten/risico's van SGLT2-remmers, met name met betrekking tot het risico op amputaties van de onderste ledematen.

Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende hetgeen volgt:

- het PRAC heeft de procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 voor de in bijlage A vermelde producten in acht genomen;
- het PRAC heeft alle door de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen ingediende gegevens beoordeeld met het oog op het risico op amputatie van de onderste ledematen bij patiënten die worden behandeld met natriumglucose-cotransporter-2-remmers (SGLT2-remmers) voor de behandeling van type 2-diabetes mellitus;
- het PRAC was van oordeel dat de beschikbare gegevens over amputatie in de onderzoeken CANVAS en CANVAS-R bevestigen dat de behandeling met canagliflozine kan bijdragen tot een verhoogd risico op amputaties van de onderste ledematen, vooral van tenen;
- het PRAC was ook van mening dat het werkingsmechanisme op basis waarvan kan worden ingeschat welke patiënten een risico lopen, nog onduidelijk is;
- het PRAC was van mening dat het momenteel niet mogelijk is een onderliggende oorzaak voor de waargenomen disbalans in het amputatierisico vast te stellen die specifiek toe te schrijven is aan canagliflozine-bevattende geneesmiddelen en niet aan de andere geneesmiddelen van de klasse;
- het PRAC merkte op dat gegevens over amputatievoorvallen afkomstig van klinische onderzoeken en post-marketing surveillance voor dapagliflozine- en empagliflozine-bevattende geneesmiddelen niet in dezelfde mate beschikbaar zijn als voor canagliflozine-bevattende geneesmiddelen of dat er sprake was van enkele beperkingen met betrekking tot het verzamelen van gegevens over deze voorvallen;
- het PRAC was derhalve van oordeel dat het risico mogelijk een klasse-effect is;

- omdat er, afgezien van algemene risicofactoren met betrekking tot amputatie die mogelijk bijdragen aan de voorvallen, geen specifieke risicofactoren konden worden vastgesteld, deed het PRAC de aanbeveling om patiënten te wijzen op het belang van preventieve standaardvoetverzorging en adequate hydratatie als een algemeen advies voor de preventie van amputatie;
- het PRAC was derhalve van mening dat het risico op amputatie van de onderste ledematen moet worden opgenomen in de productinformatie van alle in bijlage A vermelde producten, met een waarschuwing waarin professionele zorgverleners en patiënten wordt gewezen op het belang van preventieve standaardvoetverzorging; de waarschuwing voor canagliflozine bevat ook de informatie dat, bij patiënten bij wie voorvallen voorafgaand aan amputatie optreden, kan worden overwogen de behandeling stop te zetten; voor canagliflozine zijn amputaties van de onderste ledematen (vooral van tenen) ook als bijwerking opgenomen in de productinformatie;
- het PRAC was ook van oordeel dat aanvullende informatie over amputatievoorvallen moet worden verzameld door middel van passende case report forms (CRF's) voor klinisch onderzoek, vervolgvragenlijsten voor gevallen na het in de handel brengen, gemeenschappelijke lijsten met voorkeurstermen (PT) van MedDRA voor voorvallen voorafgaand aan amputatie en passende meta-analyses van grote onderzoeken waaronder onderzoeken naar cardiovasculaire uitkomsten; alle risicobeheerplannen moeten dienovereenkomstig worden gewijzigd door middel van een daartoe passende wijzigingsaanvraag die uiterlijk één maand na het besluit van de Europese Commissie moet worden ingediend;

concludeerde het PRAC diensgevolge dat de baten-risicoverhouding van de in bijlage A genoemde producten die SGLT2-remmers bevatten gunstig blijft, met inachtneming van de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie en in het risicobeheerplan op te nemen aanvullende geneesmiddelenbewakingsactiviteiten.

Het PRAC was daarom van oordeel dat de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning voor het in de handel brengen van de bovengenoemde geneesmiddelen die in bijlage A worden vermeld, waarvoor de desbetreffende rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiters worden uiteengezet in bijlage III van de aanbeveling van het PRAC, gerechtvaardigd was.

Het advies van het CHMP

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies en de redenen voor de aanbeveling van het PRAC.

Algemene conclusie

Als gevolg hiervan concludeert het CHMP dat de baten-risicoverhouding van Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance en Synjardy gunstig blijft, mits de hierboven beschreven wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP doet daarom de aanbeveling tot wijziging van de voorwaarden van de handelsvergunningen voor Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance en Synjardy.