

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

Xigduo 5 mg/850 mg, filmomhulde tabletten
Xigduo 5 mg/1000 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Xigduo 5 mg/850 mg, filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat dapagliflozinepropaandiolmonohydraat, overeenkomend met 5 mg dapagliflozine en 850 mg metforminehydrochloride.

Xigduo 5 mg/1000 mg, filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat dapagliflozinepropaandiolmonohydraat, overeenkomend met 5 mg dapagliflozine en 1000 mg metforminehydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Xigduo 5 mg/850 mg, filmomhulde tabletten

Bruine, biconvexe, ovale (9,5 mm x 20 mm), filmomhulde tabletten met aan de ene zijde “5/850” in reliëf en aan de andere zijde “1067” in reliëf.

Xigduo 5 mg/1000 mg, filmomhulde tabletten

Gele, biconvexe, ovale (10,5 mm x 21,5 mm), filmomhulde tabletten met aan de ene zijde “5/1000” in reliëf en aan de andere zijde “1069” in reliëf.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Xigduo is geïndiceerd bij volwassenen, 18 jaar en ouder, met type 2 diabetes mellitus ter verbetering van de bloedglucoseregulatie, als adjuvans op dieet en lichaamsbeweging:

- bij patiënten van wie de bloedglucose onvoldoende wordt gereguleerd met alleen de maximaal verdraagbare dosis metformine;
- in combinatie met andere glucoseverlagende geneesmiddelen, inclusief insuline, bij patiënten van wie de bloedglucose onvoldoende wordt gereguleerd met metformine en deze andere glucoseverlagende geneesmiddelen (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.1 voor de beschikbare informatie over de verschillende combinaties);
- bij patiënten die al worden behandeld met de combinatie van dapagliflozine en metformine als afzonderlijke tabletten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen met een normale nierfunctie (GFR \geq 90 ml/min)

Patiënten bij wie de bloedglucose onvoldoende wordt gereguleerd met een monotherapie van metformine of met een combinatietherapie van metformine en andere glucoseverlagende geneesmiddelen inclusief insuline

De aanbevolen dosering is tweemaal daags één tablet. Iedere tablet bevat een vaste dosis dapagliflozine en metformine (zie rubriek 2). Patiënten van wie de bloedglucose onvoldoende wordt gereguleerd met alleen metformine of metformine in combinatie met andere glucoseverlagende geneesmiddelen, inclusief insuline, dienen een totale dagelijkse dosis Xigduo te krijgen die equivalent is aan 10 mg dapagliflozine plus de totale dagelijkse dosis metformine, of de dichtstbijzijnde therapeutisch geschikte dosis, die de patiënt al gebruikt. Wanneer Xigduo wordt gebruikt in combinatie met insuline of een insulineafscheidingsbevorderend middel, zoals een sulfonylureum, kan een lagere dosis insuline of sulfonylureum worden overwogen om het risico op hypoglykemie te verminderen (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Patiënten die overstappen van dapagliflozine en metformine als afzonderlijke tabletten

Patiënten die overstappen op Xigduo van afzonderlijke tabletten dapagliflozine (10 mg totale dagelijkse dosis) en metformine dienen dezelfde dagelijkse doses dapagliflozine en metformine te krijgen die de patiënt al gebruikt of de dichtstbijzijnde therapeutisch geschikte dosis metformine.

Bijzondere patiëntengroepen

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met milde nierfunctiestoornissen, GFR 60-89 ml/min, is een aanpassing van de dosering niet nodig. De maximale dagdosis is 3000 mg metformine en deze dient bij voorkeur te worden verdeeld over 2-3 dagdoses. Echter een dosisreductie kan overwogen worden in verband met een afnemende nierfunctie. Als er geen geschikte sterkte van Xigduo beschikbaar is, dienen de individuele bestanddelen gebruikt te worden in plaats van de vaste dosiscombinatie.

Voor aanvang van de behandeling met metformine-bevattende middelen dient een GFR te worden bepaald, en ten minste jaarlijks daarna. Bij patiënten met een verhoogd risico op verdere progressie van nierfunctiestoornissen en bij ouderen dient de nierfunctie vaker te worden bepaald, bijv. iedere 3-6 maanden.

Xigduo wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een GFR < 60 ml/min (zie rubriek 4.4). De werkzaamheid van dapagliflozine is afhankelijk van de nierfunctie. De werkzaamheid is verminderd bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis en is naar verwachting afwezig bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis.

Leverinsufficiëntie

Dit geneesmiddel dient niet gebruikt te worden bij patiënten met leverfunctiestoornissen (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Ouderen (≥65 jaar)

Aangezien metformine gedeeltelijk wordt uitgescheiden door de nieren en oudere patiënten een grotere kans hebben op een verminderde nierfunctie, dient dit geneesmiddel met voorzichtigheid te worden gebruikt naarmate de leeftijd stijgt. De nierfunctie dient regelmatig te worden gecontroleerd om een metforminegerelateerde lactaatacidose te voorkomen, in het bijzonder bij oudere patiënten (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Ook dient men bedacht te zijn op het risico van volumedepletie met dapagliflozine (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Omdat de therapeutische ervaring met het gebruik van dapagliflozine bij patiënten van 75 jaar en ouder beperkt is, wordt initiatie van de therapie in deze populatie niet aanbevolen.

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Xigduo dient tweemaal daags te worden gegeven bij de maaltijd om de gastro-intestinale bijwerkingen van metformine te verminderen.

4.3 Contra-indicaties

Xigduo is gecontra-indiceerd bij patiënten:

- die overgevoelig zijn voor de werkzame stoffen of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen);
- met alle vormen van acute metabole acidose (zoals lactaatacidose, diabetische ketoacidose);
- met diabetisch pre-coma;
- met ernstig nierfalen (GFR < 30 ml/min) (zie rubrieken 4.4 en 5.2);
- met acute aandoeningen die mogelijk de nierfunctie beïnvloeden, zoals:
 - dehydratie,
 - ernstige infectie,
 - shock;
- met een acute of chronische aandoening, die mogelijk hypoxie van weefsels kan veroorzaken, zoals:
 - hartfalen of respiratoire insufficiëntie,
 - een recent myocardinfarct,
 - shock;
- met leverfunctiestoornissen (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.2);
- met acute alcoholvergiftiging, alcoholisme (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

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

Lactaatacidose

Lactaatacidose, een zeer zeldzame, maar ernstige metabole complicatie, treedt het vaakst op bij acute verslechtering van de nierfunctie of cardiopulmonale ziekte of sepsis. Accumulatie van metformine treedt op bij acute verslechtering van de nierfunctie en verhoogt het risico op lactaatacidose.

In het geval van dehydratie (ernstige diarree of braken, koorts of verminderde vochtinname) dient Xigduo tijdelijk gestaakt te worden en wordt de patiënt aanbevolen contact op te nemen met een zorgverlener.

Geneesmiddelen die de nierfunctie acuut kunnen verstoren (zoals antihypertensiva, diuretica en NSAIDs) dienen met voorzichtigheid gestart te worden bij patiënten die met metformine behandeld worden. Andere risicofactoren voor lactaatacidose zijn overmatig alcoholgebruik, leverinsufficiëntie, slecht gereguleerde diabetes, ketose, langdurig vasten en aandoeningen die geassocieerd worden met hypoxie, evenals gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die tot lactaatacidose kunnen leiden (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Patiënten en/of verzorgers dienen geïnformeerd te worden over het risico op lactaatacidose. Lactaatacidose wordt gekenmerkt door acidotische dyspneu, buikpijn, spierkrampen, astenie en hypothermie gevolgd door coma. Bij mogelijke symptomen dient de patiënt te stoppen met het innemen van Xigduo en direct medische hulp te zoeken. Diagnostische laboratoriumbevindingen zijn een verlaagde bloed pH (<7,35), een verhoogde plasmalactaatspiegel (>5 mmol/l) en een verhoogde 'anion gap' en lactaat/pyruvaatverhouding.

Nierfunctie

De werkzaamheid van dapagliflozine, een component van dit geneesmiddel, is afhankelijk van de nierfunctie. De werkzaamheid is verminderd bij patiënten met matige nierinsufficiëntie en naar verwachting afwezig bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Daarom wordt dit geneesmiddel niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met matige tot ernstige nierfunctiestoornissen (patiënten met GFR < 60 ml/min, zie rubriek 4.2).

Metformine wordt uitgescheiden door de nieren en een matige tot ernstige nierfunctiestoornis verhoogt het risico op lactaatacidose (zie rubriek 4.4).

De nierfunctie dient beoordeeld te worden:

- Voordat gestart wordt met de behandeling en regelmatig daarna (zie rubrieken 4.2, 4.8, 5.1 en 5.2).

- Ten minste 2 tot 4 maal per jaar, indien de nierfunctie GFR-waarden van matige nierinsufficiëntie benadert en bij oudere patiënten.
- Voordat gestart wordt met gelijktijdig te gebruiken geneesmiddelen die de nierfunctie kunnen verminderen en periodiek daarna.
- Wanneer de nierfunctie minder is dan $GFR < 60$ ml/min dient de behandeling te worden gestopt.
- Metformine is gecontraïndiceerd bij patiënten met $GFR < 30$ ml/min en dient tijdelijk gestaakt te worden bij omstandigheden die de nierfunctie veranderen (zie rubriek 4.3).

Een verminderde nierfunctie komt bij oudere patiënten regelmatig voor en is asymptomatisch. Bijzondere voorzichtigheid is geboden in situaties waarbij de nierfunctie mogelijk kan afnemen, bijvoorbeeld bij aanvang van een antihypertensieve behandeling, een behandeling met diuretica of een behandeling met NSAID's.

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

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

Dit geneesmiddel 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 bij wie 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 dit geneesmiddel 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 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 bètacelfunctiereserve (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 dehydratie, 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.

Urinerweginfecties

In een gepoolde analyse tot 24 weken, werden urinerweginfecties vaker gemeld voor dapagliflozine 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 urinerweginfecties, daarom moet tijdens de behandeling van pyelonefritis of urosepsis worden overwogen om tijdelijk te stoppen met de behandeling.

Ouderen (\geq 65 jaar)

Oudere patiënten hebben een grotere kans op een verminderde nierfunctie en/of een grotere kans om behandeld te worden met bloeddrukverlagende geneesmiddelen die een verandering van de nierfunctie kunnen veroorzaken zoals angiotensineconverterenzijmmers (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 reversibel (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 grotere proportie proefpersonen die met dapagliflozine werden behandeld aan volumedepletie gerelateerde bijwerkingen (zie rubriek 4.8).

De therapeutische ervaring bij patiënten van 75 jaar en ouder is beperkt. Initiatie van de therapie 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 dit geneesmiddel 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 derhalve 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 dit geneesmiddel krijgen positief testen op glucose in hun urine.

Toediening van joodhoudende contrastmiddelen

Intravasculaire toediening van joodhoudende contrastmiddelen kan leiden tot contrastgeïnduceerde nefropathie, met accumulatie van metformine en een verhoogd risico op lactaatacidose als gevolg. Xigduo dient gestaakt te worden voorafgaand aan, of op het moment van, het beeldvormend onderzoek en niet te worden hervat tot ten minste 48 uur daarna, vooropgesteld dat de nierfunctie opnieuw is geëvalueerd en stabiel is bevonden (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

Chirurgie

Xigduo moet tijdens een chirurgische ingreep onder algehele, spinale of epidurale anesthesie worden stopgezet. De behandeling mag niet eerder dan 48 uur na chirurgie of hervatting van orale voeding hervat worden, vooropgesteld dat de nierfunctie opnieuw is beoordeeld en stabiel is bevonden.

Veranderingen in de klinische status van patiënten met voorheen goed gereguleerde type 2 diabetes

Aangezien dit geneesmiddel metformine bevat, dient een patiënt met type 2 diabetes, die hiermee voorheen goed was gereguleerd en afwijkende laboratoriumwaarden of een klinische ziekte krijgt (vooral bij vage en slecht gedefinieerde ziekte) direct te worden onderzocht op aanwijzingen voor ketoacidose of lactaatacidose. Het volgende dient te worden beoordeeld: serumelectrolyten en ketonen, bloedglucose en op indicatie: bloed-pH, lactaat-, pyruvaat- en metforminespiegels. Bij elke vorm van acidose moet de behandeling direct worden gestopt en moet de patiënt gericht behandeld worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening van meerdere doses dapagliflozine en metformine leidt bij gezonde vrijwilligers niet tot een betekenisvolle verandering in de farmacokinetiek van dapagliflozine of metformine.

Er zijn geen interactieonderzoeken uitgevoerd met Xigduo. De volgende opmerkingen zijn een weergave van de beschikbare informatie over de individuele werkzame bestanddelen.

Dapagliflozine

Farmacodynamische interacties

Diuretica

Dit geneesmiddel kan het diuretisch effect van thiazide en lisdiuretica versterken en kan het risico op dehydratie en hypotensie verhogen (zie rubriek 4.4).

Insuline en insuline-afscheidingbevorderende middelen

Insuline en insuline-afscheidingbevorderende middelen, zoals sulfonylureumderivaten, veroorzaken hypoglykemie. Daarom kan een lagere dosis insuline of insuline-afscheidingbevorderend middel nodig zijn om het risico op hypoglykemie te verkleinen wanneer deze middelen in combinatie met dapagliflozine worden gebruikt (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 dit geneesmiddel 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 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 pioglitazon, sitagliptine, glimepiride, hydrochloorthiazide, bumetanide, valsartan, digoxine (een P-gp-substraat) of warfarine (S-warfarine, een CYP2C9-substraat), of in 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.

Metformine

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

Kationische stoffen die worden uitgescheiden door renale tubulaire secretie (bijvoorbeeld cimetidine) kunnen een interactie met metformine aangaan door competitie om gemeenschappelijke renale tubulaire transportsystemen. Een studie die werd uitgevoerd bij zeven normale gezonde vrijwilligers toonde aan dat cimetidine, toegediend als 400 mg tweemaal daags, de systemische blootstelling aan metformine (AUC) verhoogde met 50% en de C_{max} met 81%. Om die reden dienen zorgvuldige controle van glucoseregulatie, aanpassing van de dosering (binnen de aanbevolen dosering) en wijziging van behandeling van diabetes te worden overwogen indien kationische geneesmiddelen die via renale tubulaire secretie worden uitgescheiden tegelijkertijd worden toegediend.

Alcohol

Alcoholintoxicatie is geassocieerd met een verhoogd risico op lactaatacidose, met name in het geval van vasten, ondervoeding of leverinsufficiëntie, als gevolg van de metforminecomponent in dit geneesmiddel (zie rubriek 4.4). Het gebruik van alcohol en alcoholhoudende geneesmiddelen dient vermeden te worden.

Joodhoudende contrastmiddelen

Intravasculaire toediening van joodhoudende contrastmiddelen kan leiden tot contrastmiddel geïnduceerde nefropathie, met als gevolg een accumulatie van metformine en een verhoogd risico op lactaatacidose.

Xigduo moet voorafgaand aan of op het moment van het beeldvormend onderzoek stopgezet worden en mag pas ten minste 48 uur erna hervat worden, vooropgesteld dat de nierfunctie opnieuw is beoordeeld en stabiel is bevonden (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Combinaties die voorzorgsmaatregelen voor gebruik vereisen

Glucocorticosteroiden (systemisch of lokaal gegeven), bèta-2-agonisten en diuretica hebben een intrinsieke bloedglucoseverhogende werking. De patiënt moet hierover geïnformeerd worden en de bloedglucosespiegel moet vaker worden gecontroleerd, in het bijzonder bij aanvang van de behandeling met deze geneesmiddelen. Indien nodig dient de dosis van het antihyperglykemische geneesmiddel te worden aangepast gedurende de behandeling met deze andere geneesmiddelen en wanneer daarmee wordt gestopt.

Sommige geneesmiddelen kunnen de nierfunctie negatief beïnvloeden, wat het risico op lactaatacidose kan verhogen, bijv. NSAIDs, inclusief selectieve cyclo-oxygenase (COX) II remmers, ACE remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten en diuretica, met name lisdiuretica. Wanneer dergelijke middelen gestart of gebruikt worden in combinatie met metformine, is zorgvuldige monitoring van de nierfunctie noodzakelijk.

Insuline en insuline-afscheidingbevorderende middelen

Insuline en insuline-afscheidingbevorderende middelen, zoals sulfonylureumderivaten, veroorzaken hypoglykemie. Daarom kan een lagere dosis insuline of insuline-afscheidingbevorderend middel nodig zijn om het risico op hypoglykemie te verkleinen wanneer deze middelen in combinatie met metformine worden gebruikt (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Xigduo of dapagliflozine bij zwangere vrouwen. Studies met ratten die behandeld werden met dapagliflozine hebben toxiciteit aangetoond op de ontwikkelende nier in de periode die overeenkomt met het tweede en derde trimester van de zwangerschap bij de mens (zie rubriek 5.3). Daarom wordt dit geneesmiddel niet aanbevolen voor gebruik tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap. Een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van metformine bij zwangere vrouwen wijst niet op een verhoogd risico van aangeboren afwijkingen. Studies met metformine bij dieren leveren geen aanwijzingen op voor schadelijke effecten tijdens de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo of de foetus, de bevalling of de post-natale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Wanneer de patiënt een zwangerschap plant, en gedurende de zwangerschap, wordt aanbevolen om de diabetes niet te behandelen met dit geneesmiddel. In plaats daarvan wordt aanbevolen om de bloedglucosespiegels zo dicht mogelijk bij normale waarden te houden met insuline, om zo het risico te verkleinen op afwijkingen van de foetus die geassocieerd worden met afwijkende bloedglucosewaarden.

Borstvoeding

Het is niet bekend of dit geneesmiddel of dapagliflozine (en/of metabolieten hiervan) in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat dapagliflozine/metabolieten in melk wordt uitgescheiden, en farmacologisch-gemedieerde effecten bij zogende nakomelingen veroorzaakt (zie rubriek 5.3). Metformine wordt bij de mens in kleine hoeveelheden uitgescheiden in moedermelk. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Het effect van dit geneesmiddel of dapagliflozine op de vruchtbaarheid van mensen is niet bestudeerd. Bij mannetjes- en vrouwtjesratten werd bij geen van de geteste doseringen een effect waargenomen op de vruchtbaarheid. Uit dieronderzoek met metformine is geen reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

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

Dapagliflozine en metformine hebben geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen gewaarschuwd te worden voor het risico op hypoglykemie wanneer dit geneesmiddel wordt gebruikt in combinatie met andere glucoseverlagende geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze hypoglykemie kunnen veroorzaken.

4.8 Bijwerkingen

Xigduo is bewezen bio-equivalent aan gelijktijdige toediening van dapagliflozine en metformine (zie rubriek 5.2). Er zijn geen therapeutische klinische studies uitgevoerd met Xigduo.

Dapagliflozine plus metformine

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheidsresultaten van een analyse van 5 placebogecontroleerde studies met dapagliflozine als add-on bij metformine waren vergelijkbaar met die van de vooraf gespecificeerde gepoolde analyse van 12 placebogecontroleerde studies met dapagliflozine (zie Dapagliflozine, *Samenvatting van het veiligheidsprofiel*, hieronder). Er werden geen bijkomende bijwerkingen waargenomen voor de dapagliflozine/metformine-groep ten opzichte van de gerapporteerde bijwerkingen van de individuele componenten. In de afzonderlijke gepoolde analyse van dapagliflozine als add-on bij metformine, werden 623 proefpersonen behandeld met dapagliflozine 10 mg als add-on bij metformine en 523 proefpersonen met placebo plus metformine.

Dapagliflozine

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

De meest 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 insuliner therapie.

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 met dapagliflozine plus metformine, klinische studies met dapagliflozine, klinische studies met metformine en postmarketing ervaring. Geen enkele bijwerking werd dosisafhankelijk bevonden. De onderstaande bijwerkingen zijn geclassificeerd naar frequentie en Systeem/Orgaanklasse. 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 klinische studies met dapagliflozine en metformine (directe afgifte) en postmarketing gegevens ^a.

Systeem/Orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>		Vulvovaginitis, balanitis en gerelateerde genitale infecties ^{*,b,c} Urinerweginfectie [*] _{b,d}	Schimmelinfectie ^{**}		

<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Hypoglykemie (bij gebruik met SU of insuline) ^b		Volumedepletie ^{**} , b, c Dorst	Diabetische ketoacide ^k	Lactatacidose Vitamine B12-deficiëntie ^{h,§}
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>		Smaakstoornis [§] Duizeligheid			
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Maagdarm symptomen ^{i,§}		Obstipatie ^{**} Droge mond ^{**}		
<i>Lever- en galaandoeningen</i>					Leverfunctiestoornissen [§] Hepatitis [§]
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>					Urticaria [§] Erytheem [§] Pruritus [§]
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</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 Verlaagde nierklaring creatinine ^b Dislipidemie ^j	Verhoogd bloedcreatinine ^{**} , ^b Verhoogd bloedureum ^{**} Gewichtsafname ^{**}		

^a De tabel toont bijwerkingen vastgesteld uit gegevens tot 24 weken (korte termijn), ongeacht het gebruik van glykemische noodmedicatie, met uitzondering van gegevens met [§] gemarkeerd, waarvoor de bijwerkingen en frequentie zijn gebaseerd op informatie uit de Samenvatting van de productkenmerken van metformine, zoals beschikbaar in de Europese Unie.

^b Zie de bijbehorende subrubriek hieronder voor verdere informatie.

^c Vulvovaginitis, balanitis en gerelateerde 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 bijvoorbeeld 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 Langdurige behandeling met metformine is in verband gebracht met een verminderde vitamine B12-absorptie, dat in zeer zeldzame gevallen kan resulteren in klinisch significante vitamine B12-deficiëntie (bijvoorbeeld megaloblastaire anemie).

ⁱ Gastro-intestinale symptomen zoals misselijkheid, overgeven, diarree, abdominale pijn en verminderde eetlust komen veelal voor bij aanvang van de therapie en verdwijnen spontaan in de meeste gevallen.

^j 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%.

^k Zie rubriek 4.4

* Gerapporteerd bij $\geq 2\%$ van de proefpersonen en $\geq 01\%$ vaker 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 $\geq 01\%$ vaker en bij ten minste 3 proefpersonen meer die werden behandeld met dapagliflozine 10 mg ten opzichte van placebo.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Dapagliflozine plus metformine

Hypoglykemie

In studies met dapagliflozine als add-on combinatietherapie met metformine werden milde episodes van hypoglykemie gerapporteerd met vergelijkbare frequenties voor de groep die werd behandeld met dapagliflozine 10 mg plus metformine (6,9%) en de groep die werd behandeld met placebo plus metformine (5,5%). Er werden geen ernstige gevallen van hypoglykemie gerapporteerd.

In een studie met add-on van dapagliflozine aan metformine en een sulfonylureum, gedurende maximaal 24 weken, werden minder ernstige episodes van hypoglykemie gerapporteerd bij 12,8% van de proefpersonen die dapagliflozine 10 mg plus metformine en een sulfonylureum kregen en bij 3,7% van de proefpersonen die placebo plus metformine en een sulfonylureum kregen. Er werden geen ernstige episodes van hypoglykemie gerapporteerd.

Dapagliflozine

Hypoglykemie

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

In studies met dapagliflozine 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. In een studie met add-on combinatietherapie met insuline werden hogere percentages hypoglykemie waargenomen (zie rubriek 4.5).

In een add-on combinatiestudie met insuline tot 104 weken, 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.

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 gerelateerde genitale infecties

Vulvovaginitis, balanitis en gerelateerde 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 een 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 een 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/1,73m²) 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-concentratie. Botmineraaldichtheidsmetingen bij patiënten met een normale 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 prostaattumoren 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).

Melding 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

Er is geen onderzoek gedaan naar het verwijderen van dapagliflozine via hemodialyse. De meest effectieve manier om metformine en lactaat te verwijderen is hemodialyse.

Dapagliflozine

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 belangrijk effect 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 vergelijkbaar met 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.

Metformine

Een hoge overdosering of bijkomende risico's van metformine kunnen leiden tot lactaatacidose. Lactaatacidose is een medisch spoedgeval en dient te worden behandeld in het ziekenhuis.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen gebruikt bij diabetes, combinaties van orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen, ATC-code: A10BD15.

Werkingsmechanisme

Xigduo combineert twee anti-hyperglykemische geneesmiddelen met een verschillend en complementair werkingsmechanisme om de glucoseregulatie te verbeteren bij patiënten met type 2 diabetes: dapagliflozine, een natriumglucose-cotransporter 2 (SGLT2)-remmer en metforminehydrochloride, behorend tot de biguanides.

Dapagliflozine

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

SGLT2 komt selectief tot expressie in de nier zonder gedetecteerde expressie in meer dan 70 andere soorten weefsel, waaronder lever, skeletspier, vetweefsel, borst, blaas en hersenen. SGLT2 is de voornaamste transporter 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 postprandiale glucoseplasma'spiegels 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 verstoort de normale endogene glucoseproductie niet als reactie op een hypoglykemie. Dapagliflozine werkt onafhankelijk van de insulineafscheiding en de insulinerwerking. In klinische studies met dapagliflozine 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.

Metformine

Metformine is een biguanide met bloedglucoseverlagende effecten en verlaagt zowel basale als postprandiale plasmaglucozewaarden. Het stimuleert de insulineafscheiding niet en veroorzaakt dus geen hypoglykemie.

Metformine kan volgens 3 mechanismen werken:

- door vermindering van de productie van glucose in de lever door remming van de gluconeogenese en de glycogenolyse;
- door bescheiden verhoging van de insulinegevoeligheid, waardoor de perifere glucoseopname en het glucosegebruik in de spieren verbeteren;
- door vertraging van de resorptie van glucose in de darmen.

Metformine stimuleert de intracellulaire glycogeensynthese door inwerking op glycogeensynthetase.

Metformine verhoogt de transportcapaciteit van bepaalde typen van membraanglucosetransporters (GLUT-1 en GLUT-4).

Farmacodynamische effecten

Dapagliflozine

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).

De farmacodynamiek van 5 mg dapagliflozine tweemaal daags en 10 mg dapagliflozine eenmaal daags zijn vergeleken bij gezonde vrijwilligers. De steady-state remming van de renale glucose reabsorptie en de hoeveelheid glucose-excretie in urine waren gedurende een periode van 24 uur gelijk voor beide doseringsregimes.

Metformine

Bij de mens heeft metformine een gunstige invloed op de vetstofwisseling, onafhankelijk van de werking op de glykemie. Dit is bij therapeutische doses aangetoond in gecontroleerde klinische middellange- en langetermijnstudies: metformine verlaagt het totaal cholesterol, het LDL-cholesterol en de triglyceridenspiegels.

In klinische studies werd het gebruik van metformine in verband gebracht met ofwel een stabiel lichaamsgewicht, ofwel een bescheiden lichaamsgewichtsvermindering.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Gelijktijdige toediening van dapagliflozine en metformine is onderzocht bij patiënten met type 2 diabetes die onvoldoende werden gecontroleerd met metformine alleen of in combinatie met een DPP-4-remmer (sitagliptine), een sulfonyleureum of insuline. De behandeling met dapagliflozine plus metformine resulteerde bij alle doseringen in klinisch relevante en statistisch significante verbeteringen in HbA1c en nuchtere plasmagluucose ten opzichte van de combinatie placebo/metformine. Deze klinisch relevante glykemische effecten hielden aan in verlengingsperiodes tot 104 weken. Verlagen van HbA1c werden waargenomen bij alle subgroepen, inclusief geslacht, leeftijd, ras, ziekteduur en de baseline body mass index (BMI). Aanvullend werden in week 24 klinisch relevante en statistisch significante verbeteringen waargenomen in de gemiddelde lichaamsgewichtveranderingen ten opzichte van de baseline voor de combinatiebehandelingen met dapagliflozine en metformine ten opzichte van de controlegroep. Afnames in lichaamsgewicht hielden aan tijdens verlengingsperiodes tot 208 weken. Ook werd aangetoond dat een tweemaal daagse behandeling met dapagliflozine/metformine effectief en veilig is bij type 2 diabetespatiënten. Verder zijn er twee 12 weken durende, placebogecontroleerde studies uitgevoerd bij patiënten met onvoldoende gereguleerde diabetes type 2 en hypertensie.

Bloedglucoseregulatie

Tijdens een 52 weken durende, actief gecontroleerde, niet-inferioriteitsstudie (met verlengingsperiodes van 52 en 104 weken) werd dapagliflozine 10 mg geëvalueerd als add-on combinatietherapie met metformine, ten opzichte van een sulfonyleureum (glipizide) als add-on combinatietherapie met metformine bij proefpersonen met onvoldoende bloedglucoseregulatie (HbA1c > 6,5% en ≤ 10%). De resultaten vertoonden een vergelijkbare gemiddelde afname van HbA1c ten opzichte van baseline tot week 52 ten opzichte van glipizide en bewezen dus niet-inferioriteit (Tabel 2). In week 104 was de gecorrigeerde gemiddelde verandering van HbA1c ten opzichte van baseline -0,32% en -0,14% voor respectievelijk dapagliflozine en glipizide. In week 208 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 had een significant lager percentage proefpersonen (respectievelijk 3,5%, 4,3% en 5,0%) uit de dapagliflozine-groep ten minste één voorval van hypoglykemie ervaren ten opzichte van de groep die werd behandeld met glipizide (respectievelijk 40,8%, 47% en 50%). Het percentage proefpersonen dat in week 104 en in week 208 nog deelnam aan de studie 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 2. Resultaten na 52 weken (LOCF^a) in een actief gecontroleerde studie waarin dapagliflozine werd vergeleken met glipizide als add-on met metformine.

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

^a LOCF: Last observation carried forward

^b Gerandomiseerde en behandelde proefpersonen met baseline-bepaling van de werkzaamheid en ten minste 1 postbaseline-bepaling van de werkzaamheid

^c Least squares mean gecorrigeerd voor de baseline-waarde

^d Niet-inferieur aan glipizide + metformine

* p-waarde < 0,0001

Dapagliflozine als add-on met alleen metformine, metformine in combinatie met sitagliptine, een sulfonyleureum, of insuline (met of zonder additionele orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen, inclusief metformine) resulteerde in statistisch significante gemiddelde afnames van HbA1c na 24 weken ten opzichte van proefpersonen die placebo kregen (p < 0,0001; tabel 3, 4 en 5). Dapagliflozine 5 mg tweemaal daags leverde statistisch significante afnames van HbA1c na 16 weken ten opzichte van proefpersonen die placebo kregen (p < 0,0001; tabel 3).

De afnames van HbA1c die werden waargenomen in week 24 hielden aan in de add-on combinatiestudies. In de studie van add-on met metformine hielden de HbA1c-afnames aan tot en met week 102 (-0,78% en 0,02% gecorrigeerde gemiddelde verandering van baseline voor respectievelijk dapagliflozine 10 mg en placebo). In week 48 was voor metformine plus sitagliptine de gecorrigeerde gemiddelde verandering ten opzichte van baseline -0,44% en 0,15% voor respectievelijk dapagliflozine 10 mg en placebo. In week 104 was voor insuline (met of zonder additionele orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen, inclusief metformine) de HbA1c-reductie -0,71% en -0,06%, gecorrigeerde gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline voor respectievelijk dapagliflozine 10 mg en placebo. In week 48 en week 104 bleef de insulinedosis stabiel op een gemiddelde dosis van 76 IE/dag ten opzichte van de baseline bij patiënten die werden behandeld met dapagliflozine 10 mg. In de placebogroep was er een kleine toename van 10,5 en 18,3 IE/dag ten opzichte van de baseline (gemiddelde dosis van 84 en 92 IE/dag) in respectievelijk week 48 en 104. Het percentage proefpersonen dat nog deelnam aan de studie in week 104 was 72,4% voor de groep die werd behandeld met dapagliflozine 10 mg en 54,8% voor de placebogroep.

In een afzonderlijke analyse van proefpersonen die insuline plus metformine gebruikten werden voor proefpersonen die werden behandeld met dapagliflozine met insuline plus metformine vergelijkbare afnames in HbA1c waargenomen als de afnames waargenomen voor de totale studiepopulatie. Na 24 weken was de verandering in HbA1c ten opzichte van de baseline -0,93% voor proefpersonen die werden behandeld met dapagliflozine plus insuline met metformine.

Tabel 3. Resultaten van (LOCF^a) placebogecontroleerde studies tot 24 weken met dapagliflozine als add-on combinatietherapie met metformine of metformine plus sitagliptine.

N ^c	Add-on combinatie					
	Metformine ¹		Metformine ^{1, b}		Metformine ¹ + Sitagliptine ²	
	Dapagliflozine 10 mg QD	Placebo QD	Dapagliflozine 5 mg BID	Placebo BID	Dapagliflozine 10 mg QD	Placebo QD
	135	137	99	101	113	113
HbA1c (%)						
Baseline (gemiddelde)	7,92	8,11	7,79	7,94	7,80	7,87
Verandering t.o.v. baseline ^d	-0,84	-0,30	-0,65	-0,30	-0,43	-0,02
Vershil t.o.v. placebo ^d (95% BI)	-0,54* (-0,74; -0,34)		-0,35* (-0,52; -0,18)		-0,40* (-0,58; -0,23)	
Proefpersonen (%) met resultaat HbA1c < 7%						
Gecorrigeerd voor de baseline	40,6**	25,9	38,2** (N=90)	21,4 (N=87)		
Lichaamsgewicht (kg)						
Baseline (gemiddelde)	86,28	87,74	93,62	88,82	93,95	94,17
Verandering t.o.v. baseline ^d	-2,86	-0,89	-2,74	-0,86	-2,35	-0,47
Vershil t.o.v. placebo ^d (95% BI)	-1,97* (-2,63; -1,31)		-1,88*** (-2,52; -1,24)		-1,87* (-2,61; -1,13)	

Afkortingen: QD: eenmaal daags; BID: tweemaal daags

¹Metformine \geq 1500 mg/dag;

²Sitagliptine 100 mg/dag

^aLOCF: Last observation (voorafgaand aan noodmedicatie bij proefpersonen die noodmedicatie gebruikten) carried forward

^bPlacebogecontroleerde studie van 16 weken

^cAlle gerandomiseerde proefpersonen die gedurende de kortdurende dubbelblinde periode ten minste één dosis van het dubbelgeblindeerde studiegeneesmiddel genomen hebben.

^dGemiddelde kleinste kwadraten waarde gecorrigeerd voor de baseline.

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

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

*** De procentuele verandering in lichaamsgewicht werd geanalyseerd als een belangrijk secundair eindpunt ($p <$ 0,0001); de absolute lichaamsgewichtsverandering (in kg) werd geanalyseerd met een nominale p-waarde ($p <$ 0,0001).

Tabel 4. Resultaten van een 24 weken durende, placebogecontroleerde studie met dapagliflozine als add-on combinatie met metformine plus een sulfonyleureum

	Add-on combinatie	
	Sulfonyleureum + Metformine ¹	
	Dapagliflozine 10 mg	Placebo
N ^a	108	108
HbA1c (%) ^b		
Baseline (gemiddelde)	8,08	8,24
Verandering ten opzichte van baseline ^c	-0,86	-0,17
Verschil ten opzichte van placebo ^c (BI van 95%)	-0,69* (-0,89; -0,49)	
Patiënten (%) met de volgende resultaten:		
HbA1c < 7%		
Gecorrigeerd voor baseline	31,8*	11,1
Lichaamsgewicht (kg)		
Baseline (gemiddelde)	88,57	90,07
Verandering ten opzichte van baseline ^c	-2,65	-0,58
Verschil ten opzichte van placebo ^c (BI van 95%)	-2,07* (-2,79; -1,35)	
¹ 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 sulfonyleureum 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 werkzaamheid. ^b HbA1c geanalyseerd met behulp van LRM (<i>Longitudinal repeated measures</i> -analyse). ^c <i>Least squares mean</i> gecorrigeerd voor de baselinewaarde * p-waarde < 0,0001 versus placebo + ora(a)l(e) glucoseverlagend(e) geneesmiddel(en)		

Tabel 5. Resultaten na 24 weken (LOCF^a) van een placebogecontroleerde studie met dapagliflozine in combinatie met insuline (alleen of met orale glucoseverlagende geneesmiddelen, inclusief metformine)

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

^aLOCF: Last observation (voorafgaand aan of op de datum van de eerste insuline op-titratie, indien nodig) carried forward

^b Alle gerandomiseerde proefpersonen die gedurende de kortdurende dubbel-blinde periode ten minste een dosis van het dubbelgeblindeerde studiegeneesmiddel genomen hebben.

^c Gemiddelde kleinste kwadraten waarde, gecorrigeerd voor de baselinewaarde en de aanwezigheid van orale glucoseverlagende geneesmiddelen

* p-waarde < 0,0001 versus placebo + insuline ± orale glucoseverlagende geneesmiddelen

** p-waarde < 0,05 versus placebo + insuline ± orale glucoseverlagende geneesmiddelen

¹ Op-titratie van insuline regimes (inclusief kortwerkend, middellangwerkend en basale insuline) werd alleen toegestaan bij proefpersonen met vooraf gedefinieerde FPG-criteria.

² Op baseline gebruikte vijftig procent van de proefpersonen insuline als monotherapie; 50% gebruikte 1 of 2 orale glucoseverlagende geneesmiddelen in aanvulling op insuline. Van deze laatste groep gebruikte 80% alleen metformine, 12% gebruikte metformine plus een sulfonylureum en het restant gebruikte overige orale glucoseverlagende geneesmiddelen.

Nuchtere plasmagluucose

Behandeling met dapagliflozine als add-on combinatie met ofwel alleen metformine (dapagliflozine 10 mg QD of dapagliflozine 5 mg BID) ofwel met metformine plus sitagliptine, een sulfonylureum of insuline leidde in week 16 (5 mg BID) of week 24 tot statistisch significante afnames in de nuchtere plasmagluucose (-1,90 tot -1,20 mmol/l [-34,2 tot -21,7 mg/dl]) ten opzichte van placebo (-0,58 tot 0,18 mmol/l ;[-10,4 tot 3,3 mg/dl]). Dit effect werd waargenomen in week 1 van de behandeling en hield aan tijdens verlengde studies tot week 104.

Postprandiale glucose

Behandeling met dapagliflozine 10 mg als add-on combinatie met sitagliptine plus 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 als add-on combinatietherapie met alleen metformine of metformine plus sitagliptine, een sulfonylureum of insuline (met of zonder orale glucoseverlagende geneesmiddelen inclusief metformine) leidde tot statistisch significante afnames van het lichaamsgewicht na 24 weken (p<0.0001, tabel 3, 4 en 5). Deze effecten hielden aan in langer durende onderzoeken. Na 48 weken was het verschil

voor dapagliflozine als add-on combinatie met metformine plus sitagliptine ten opzichte van placebo -2,07 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 en -2,88 kg.

In een actief gecontroleerde niet-inferioriteitsstudie leidde dapagliflozine in combinatie met metformine tot een statistisch significante verandering van -4,65 kg in het lichaamsgewicht ten opzichte van glipizide na 52 weken ($p < 0,0001$, tabel 3). Deze hield aan 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 dapagliflozine 10 mg plus metformine toonde een numerieke afname van het viscerale vetweefsel in vergelijking met een behandeling met placebo en 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.

In twee 12 weken durende, placebogecontroleerde studies werden in totaal 1062 patiënten met diabetes type 2 die onvoldoende onder controle was én hypertensie (ondanks bestaande stabiele behandeling met een ACE-I of ARB in één studie en een ACE-I of ARB en een aanvullende antihypertensieve behandeling in een andere studie) behandeld met dapagliflozine 10 mg of met placebo. Op week 12 van beide studies was er 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) aan de 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 dapagliflozine 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 een baseline HbA1c \geq 9%

In een vooraf gespecificeerde analyse van proefpersonen met een baseline HbA1c \geq 9% leidde behandeling met dapagliflozine 10 mg als add-on combinatietherapie met metformine, in week 24, tot statistisch significante afnames in HbA1c (gecorrigeerde gemiddelde verandering ten opzichte van baseline: -1,32% en -0,53% voor respectievelijk dapagliflozine en placebo).

Metformine

De prospectieve gerandomiseerde (UKPDS) studie heeft het langetermijnvoordeel van intensieve bloedglucoseregulatie bij patiënten met type 2 diabetes aangetoond. Analyse van de resultaten van patiënten met overgewicht behandeld met metformine na falen van alleen dieet toonde:

- een significante afname van het absolute risico van elke diabetesgerelateerde complicatie in de metforminegroep (29,8 voorvallen/1000 patiëntjaren) vergeleken met dieet alleen (43,3 voorvallen/1000 patiëntjaren), $p=0,0023$, en vergeleken met de gecombineerde sulfonylureum- en insulinemonotherapiegroepen (40,1 voorvallen/1000 patiëntjaren), $p=0,0034$;
- een significante afname van het absolute risico van diabetesgerelateerde mortaliteit: metformine 7,5 voorvallen/1000 patiëntjaren, alleen dieet 12,7 voorvallen/1000 patiëntjaren, $p=0,017$;
- een significante afname van het absolute risico van totale mortaliteit: metformine 13,5 voorvallen/1000 patiëntjaren vergeleken met alleen dieet 20,6 voorvallen/1000 patiëntjaren ($p=0,011$), en vergeleken met de gecombineerde sulfonylureum- en insulinemonotherapiegroepen 18,9 voorvallen/1000 patiëntjaren ($p=0,021$);
- een significante afname van het absolute risico van myocardinfarct: metformine 11 voorvallen/1000 patiëntjaren, alleen dieet 18 voorvallen/1000 patiëntjaren ($p=0,01$).

Pediatrijsche patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting van de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Xigduo in alle subgroepen van pediatrijsche patiënten met type 2 diabetes mellitus (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrijsch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De Xigduo-combinatietabletten worden als bio-equivalent beschouwd aan het gelijktijdig gebruik van de corresponderende doses dapagliflozine en metforminehydrochloride, ingenomen als individuele tabletten.

De farmacokinetiek van tweemaal daags dapagliflozine 5 mg en eenmaal daags dapagliflozine 10 mg werd vergeleken bij gezonde vrijwilligers. Tweemaal daagse toediening van 5 mg dapagliflozine leidde gedurende een periode van 24 uur tot een vergelijkbare blootstelling (AUC_{ss}) als eenmaal daagse toediening van dapagliflozine 10 mg. Zoals verwacht leidde tweemaal daagse toediening van dapagliflozine 5 mg tot lagere piekplasmaconcentraties (C_{max}) en hogere dal plasmaconcentraties (C_{min}) dan eenmaal daagse toediening van dapagliflozine 10 mg.

Interactie met voedsel

Toediening van dit geneesmiddel bij gezonde vrijwilligers na een vetrijke maaltijd, ten opzichte van toediening op de nuchtere maag, leidde tot een vergelijkbare blootstelling aan zowel dapagliflozine als metformine. De maaltijd leidde tot een vertraging van 1 tot 2 uur in de piekplasmaconcentraties en tot een afname van de maximale plasmaconcentratie van 29% voor dapagliflozine en 17% voor metformine. Deze veranderingen worden beschouwd als klinisch niet van betekenis.

Pediatrijsche patiënten

Er is geen onderzoek verricht naar de farmacokinetiek in de pediatrijsche populatie.

De volgende informatie is een weergave van de farmacokinetische eigenschappen van de individuele werkzame bestanddelen van dit geneesmiddel.

Dapagliflozine

Absorptie

Dapagliflozine werd na orale toediening snel en goed geabsorbeerd. De maximale concentraties van dapagliflozine in het plasma (C_{max}) werden doorgaans binnen 2 uur na toediening op de nuchtere maag bereikt. De geometrisch gemiddelde steady-state 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%.

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 [^{14}C]-dapagliflozine van 50 mg werd 96% teruggevonden: 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 glucoseuitscheiding 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.

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.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek is niet onderzocht bij pediatrische patiënten.

Metformine

Absorptie

Na een orale dosis metformine wordt de t_{\max} na 2,5 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van metformine na toediening van een tablet van 500 mg is ongeveer 50 tot 60% bij gezonde proefpersonen.

Na een orale dosis was de niet-geabsorbeerde fractie teruggevonden in de feces 20 tot 30%.

Na orale toediening is de metformineabsorptie verzadigbaar en onvolledig. Aangenomen wordt dat de farmacokinetiek van de metformineabsorptie niet-lineair is. Bij de gebruikelijke doses en doseringsschema's van metformine worden de steady-state plasmaconcentraties binnen 24 tot 48 uur bereikt, deze zijn over het algemeen minder dan 1 µg/ml. In gecontroleerde klinische studies kwamen de maximale plasmaconcentraties van metformine (C_{\max}) niet boven 5 µg/ml, zelfs niet bij de maximumdoses.

Distributie

De plasma-eiwitbinding is te verwaarlozen. Metformine verdeelt zich in de erythrocyten. De piekconcentratie in het bloed is lager dan in het plasma en verschijnt ongeveer op hetzelfde moment. De erythrocyten vertegenwoordigen hoogstwaarschijnlijk een secundair distributiecompartiment. Het gemiddelde verdelingsvolume ligt tussen 63 en 276 liter.

Biotransformatie

Metformine wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. Bij de mens is geen enkele metaboliet geïdentificeerd.

Eliminatie

De renale klaring van metformine is > 400 ml/min, dit geeft aan dat metformine wordt geëlimineerd door glomerulaire filtratie en tubulaire secretie. Na orale toediening is de schijnbare eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 6,5 uur.

Bijzondere populaties

Nierinsufficiëntie

Bij een gestoorde nierfunctie (gebaseerd op de gemeten creatinineklaring) is de halfwaardetijd van metformine in plasma en bloed verlengd en is de renale klaring lager, evenredig met de verminderde creatinineklaring, hetgeen leidt tot verhoogde metforminespiegels in het plasma.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gelijktijdige toediening van dapagliflozine en metformine

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering.

De volgende informatie is een weergave van de preklinische veiligheidsdata van de individuele werkzame bestanddelen van Xigduo.

Dapagliflozine

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, carcinogeen potentieel en vruchtbaarheid. Tijdens 2 jaar durende carcinogeniciteitsstudies 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 ernst van verwijdingen van het nierbekken en de nierkanaaltjes 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 nierkanaaltjes 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 nierkanaaltjes 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 met indirecte blootstelling van 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 ernst 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 toediening. Het No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) voor ontwikkelingstoxiciteit, de laagste bestudeerde dosis, hangt samen met een maternale systemische blootstelling die ongeveer 19 keer zo hoog is als de menselijke waarde 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 hangt samen met een systemische blootstelling die ongeveer 1191 keer zo hoog is als bij de maximaal aanbevolen dosis voor mensen. Bij ratten was dapagliflozine noch embryoletaal noch teratogeen bij blootstelling aan maximaal 1441 keer de maximaal aanbevolen dosis voor mensen.

Metformine

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, carcinogeen potentieel en reproductie-, en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Hydroxypropylcellulose (E463)
Microkristallijne cellulose (E460(i))
Magnesiumstearaat (E470b)
Natriumzetmeelglycolaat type A

Filmomhulling:

Polyvinylalcohol (E1203)
Macrogol 3350 (E1520(iii))
Talk (E553b)
Titaandioxide (E171)
IJzeroxide geel (E172)
IJzeroxide rood (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

PVC/PCTFE/Alu blisterverpakking.

Verpakkingsgrootten:

14, 28, 56 en 60 film-omhulde tabletten in niet-geperforeerde blisterverpakkingen.

60x1 filmomhulde tabletten in geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakking.

Multiverpakking van 196 (2 verpakkingen van 98) filmomhulde tabletten in niet-geperforeerde blisterverpakkingen.

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

Xigduo 5 mg/850 mg, filmomhulde tabletten

EU/1/13/900/001 Xigduo 5 mg/850 mg 14 tabletten

EU/1/13/900/002 Xigduo 5 mg/850 mg 28 tabletten

EU/1/13/900/003 Xigduo 5 mg/850 mg 56 tabletten

EU/1/13/900/004 Xigduo 5 mg/850 mg 60 tabletten

EU/1/13/900/005 Xigduo 5 mg/850 mg 60 x 1 tablet (eenheidsdosis)

EU/1/13/900/006 Xigduo 5 mg/850 mg 196 (2 x 98) tabletten (multipack)

Xigduo 5 mg/1000 mg, filmomhulde tabletten

EU/1/13/900/007 Xigduo 5 mg/1000 mg 14 tabletten

EU/1/13/900/008 Xigduo 5 mg/1000 mg 28 tabletten

EU/1/13/900/009 Xigduo 5 mg/1000 mg 56 tabletten

EU/1/13/900/010 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 tabletten

EU/1/13/900/011 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 x 1 tablet (eenheidsdosis)

EU/1/13/900/012 Xigduo 5 mg/1000 mg 196 (2 x 98) tabletten (multipack)

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING//VERLENGING VAN DE VERGUNNING

16 januari 2014

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

Bristol Myers Squibb S.r.l.
Loc. Fontana del Ceraso
Anagni, 03012
Italië

In de gedrukte bijsluiter 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 hierop volgende 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 – MET BLUE BOX

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xigduo 5 mg/850 mg, filmomhulde tabletten
dapagliflozine / metforminehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Iedere tablet bevat dapagliflozinepropaandiolmonohydraat overeenkomend met 5 mg dapagliflozine, en 850 mg metforminehydrochloride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
60x1 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
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/1/13/900/001
EU/1/13/900/002
EU/1/13/900/003
EU/1/13/900/004
EU/1/13/900/005

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

xigduo 5 mg/850 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

OMDOOS – ONDERDEEL VAN MULTIVERPAKKING – MET BLUE BOX

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xigduo 5 mg/850 mg, filmomhulde tabletten
dapagliflozine / metforminehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Iedere tablet bevat dapagliflozinepropaandiolmonohydraat overeenkomend met 5 mg dapagliflozine, en 850 mg metforminehydrochloride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Multiverpakking: 196 (2 verpakkingen van 98) filmomhulde tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
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 VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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/1/13/900/006

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

xigduo 5 mg/850 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 TUSSENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BINNEN DOOS – ONDERDEEL VAN MULTIVERPAKKING – ZONDER BLUE BOX

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xigduo 5 mg/850 mg, filmomhulde tabletten
dapagliflozine / metforminehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Iedere tablet bevat dapagliflozinepropanediolmonohydraat overeenkomend met 5 mg dapagliflozine en 850 mg metforminehydrochloride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

98 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking, niet voor individuele verkoop.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
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 VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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/1/13/900/006

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

xigduo 5 mg/850 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 – MET BLUE BOX

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xigduo 5 mg/1000 mg, filmomhulde tabletten
dapagliflozine / metforminehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Iedere tablet bevat dapagliflozinepropaandiolmonohydraat overeenkomend met 5 mg dapagliflozine, en 1000 mg metforminehydrochloride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
60x1 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
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/1/13/900/007
EU/1/13/900/008
EU/1/13/900/009
EU/1/13/900/010
EU/1/13/900/011

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

xigduo 5 mg/1000 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

OMDOOS – ONDERDEEL VAN EEN MULTIVERPAKKING - MET BLUE BOX

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xigduo 5 mg/1000 mg, filmomhulde tabletten
dapagliflozine / metforminehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Iedere tablet bevat dapagliflozinepropanediolmonohydraat overeenkomend met 5 mg dapagliflozine, en 1000 mg metforminehydrochloride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Multiverpakking: 196 (2 verpakkingen van 98) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
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 VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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/1/13/900/012

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

xigduo 5 mg/1000 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 TUSSENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BINNENDOOS – ONDERDEEL VAN EEN MULTIVERPAKKING - ZONDER BLUE BOX

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xigduo 5 mg/1000 mg, filmomhulde tabletten
dapagliflozine / metforminehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Iedere tablet bevat dapagliflozinepropanediolmonohydraat overeenkomend met 5 mg dapagliflozine, en 1000 mg metforminehydrochloride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

98filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking, niet voor individuele verkoop.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
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 VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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/1/13/900/012

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

xigduo 5 mg/1000 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN (GEPERFOREERD)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xigduo 5 mg/850 mg tabletten
dapagliflozine/metformine HCl

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 IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN (NIET-GEPERFOREERD)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xigduo 5 mg/850 mg tabletten
dapagliflozine/metformine HCl

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

10 tabletten blisterverpakking: Zon/Maan symbool.
14 tabletten blisterverpakking: Ma, Di, Wo, Do, Vrij, Za, Zo.
Zon/Maan symbool.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN (GEPERFOREERD)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xigduo 5 mg/1000 mg tabletten
dapagliflozine/metformine HCl

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 IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN (NIET-GEPERFOREERD)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xigduo 5 mg/1000 mg tabletten
dapagliflozine/metformine HCl

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

10 tabletten blisterverpakking: Zon/Maan symbool
14 tabletten blisterverpakking: Ma, Di, Wo, Do, Vr, Za, Zo
Zon/Maan symbool.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Xigduo 5 mg/850 mg, filmomhulde tabletten
Xigduo 5 mg/1000 mg, filmomhulde tabletten
dapagliflozine/metforminehydrochloride

▼ 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 gebruiken 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, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij 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 uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

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

1. Wat is Xigduo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Dit geneesmiddel bevat twee verschillende stoffen: dapagliflozine en metformine. Ze behoren allebei tot de groep geneesmiddelen die orale anti-diabetica wordt genoemd.

Dit geneesmiddel wordt bij volwassen patiënten (vanaf 18 jaar) gebruikt bij een bepaalde soort diabetes die 'diabetes mellitus type 2' wordt genoemd en meestal voorkomt als u wat ouder bent. Als u type 2 diabetes heeft dan maakt uw alvleesklier (pancreas) onvoldoende insuline aan, of is uw lichaam niet in staat om de insuline die het produceert op de juiste manier te gebruiken. Hierdoor krijgt u teveel suiker (glucose) in uw bloed. Dapagliflozine werkt door het te veel aan suiker in uw lichaam af te voeren via de urine en verlaagt de hoeveelheid suiker in uw bloed. Metformine werkt voornamelijk door de suikerproductie in uw lever af te remmen.

- Dit zijn geneesmiddelen die u bij diabetes via de mond inneemt.
- Dit geneesmiddel wordt gebruikt in combinatie met dieet en lichaamsbeweging.
- Dit geneesmiddel wordt gebruikt als uw diabetes onvoldoende onder controle wordt gehouden met andere geneesmiddelen samen met een dieet en lichaamsbeweging.
- Uw dokter kan u vertellen om alleen dit geneesmiddel in te nemen, of samen met andere geneesmiddelen om uw diabetes te behandelen. Dit kan een ander geneesmiddel zijn dat u ook via de mond inneemt en/of dit kan insuline zijn die via een injectie wordt toegediend.
- Als u al dapagliflozine en metformine gebruikt als afzonderlijke tabletten, dan kan uw arts u vertellen om over te stappen op dit geneesmiddel. Om overdosering te voorkomen, moet u stoppen met het gebruik van de dapagliflozine- en de metforminetabletten, als u dit geneesmiddel gebruikt.

Het is belangrijk dat u het advies van uw dokter, apotheker of verpleegkundige 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 in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent ooit in een diabetisch coma geraakt.
- U heeft ongereguleerde diabetes met bijvoorbeeld ernstige hyperglykemie (hoge bloedglucose), misselijkheid, braken, diarree, snel gewichtsverlies, lactaatacidose (zie 'Risico op lactaatacidose' hieronder) of ketoacidose. Ketoacidose is een toestand waarbij zogenaamde ketonlichamen zich in het bloed opstapelen, wat een diabetisch precoma tot gevolg kan hebben. De symptomen omvatten maagpijn, snelle en diepe ademhaling, slaperigheid of een ongewone fruitige geur van de adem.
- U heeft een sterk verminderde nierfunctie.
- U heeft een ernstige ontsteking.
- U bent veel lichaamsvocht verloren (dehydratie), bijvoorbeeld als gevolg van langdurige of ernstige diarree, of u heeft meerdere keren achter elkaar overgegeven.
- U heeft onlangs een hartaanval gehad, uw hart heeft onvoldoende pompkracht (hartfalen), u heeft ernstige problemen met uw bloedsomloop of u heeft moeilijkheden met ademen.
- U heeft problemen met uw lever.
- U drinkt grote hoeveelheden alcohol (iedere dag of alleen zo nu en dan) (zie ook de rubriek 'Waarop moet u letten met alcohol').

Neem dit geneesmiddel niet in als een van de hierboven situaties op u van toepassing is.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Risico op lactaatacidose

Xigduo kan de zeer zeldzame, maar zeer ernstige bijwerking lactaatacidose veroorzaken, met name als uw nieren niet goed werken. Het risico op ontwikkeling van lactaatacidose is tevens verhoogd bij ongereguleerde diabetes, ernstige infecties, langdurig vasten of alcoholgebruik, uitdroging (zie verdere informatie hieronder), leverproblemen en medische aandoeningen waarbij een deel van het lichaam onvoldoende zuurstof heeft (zoals acute ernstige hartziekten).

Als één van de bovenstaande condities op u van toepassing is, dient u contact op te nemen met uw arts voor verder advies.

Stop tijdelijk met inname van Xigduo bij een conditie die kan samenhangen met uitdroging

(aanzienlijk verlies van lichaamsvloeistoffen), zoals ernstig braken, diarree, koorts, blootstelling aan hitte of als u minder vocht dan normaal drinkt. Neem contact op met uw arts voor verder advies.

Stop met inname van Xigduo en neem onmiddellijk contact op met uw arts of het dichtstbijzijnde ziekenhuis als u last krijgt van één of meer symptomen van lactaatacidose, aangezien deze toestand kan leiden tot coma.

Symptomen van lactaatacidose omvatten:

- overgeven
- buikpijn
- spierkrampen
- een algemeen gevoel van malaise met ernstige vermoeidheid
- moeite met ademhaling
- verminderde lichaamstemperatuur en hartslag

Lactaatacidose is een medische noodtoestand en moet in het ziekenhuis behandeld worden.

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

- Als u 'diabetes type 1' heeft, dit is het type diabetes dat normaalgesproken voor komt op jonge leeftijd, uw lichaam produceert dan geen insuline.

- Als 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.
- Als u problemen heeft met uw nieren. Uw arts zal de werking van uw nieren controleren.
- Als u zeer veel suiker in uw bloed heeft, hierdoor kunt u te veel vocht verliezen (dehydratie). Mogelijke verschijnselen van dehydratie kunt u vinden bovenaan rubriek 4. Als u deze verschijnselen heeft, vertel dit dan aan uw arts voordat u begint met het gebruik van dit geneesmiddel.
- Als u geneesmiddelen gebruikt om uw bloeddruk te verlagen (anti-hypertensiva) en u in het verleden een te lage bloeddruk heeft gehad (hypotensie). Meer informatie kunt u vinden in de rubriek ‘Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?’.
- Als u in het verleden een ernstige hartaandoening of een beroerte heeft gehad.
- Als u vaak urineweginfecties krijgt. Dit geneesmiddel kan soms ontstekingen aan de urinewegen veroorzaken en uw arts zal u dan mogelijk vaker willen controleren. Uw arts kan besluiten om uw behandeling tijdelijk aan te passen als u een ernstige infectie krijgt.
- Als u 75 jaar of ouder bent, dan mag u niet beginnen met het gebruik van Xigduo. Dit is omdat u een groter risico heeft op het krijgen van sommige bijwerkingen.
- Als u ook een ander geneesmiddel tegen diabetes gebruikt dat pioglitazon bevat, dan mag u niet beginnen met het gebruik van dit geneesmiddel.
- Als uit een test is gebleken dat u een verhoogde hoeveelheid rode bloedcellen heeft.
- Als u een grote operatie moet ondergaan, moet u stoppen met inname van Xigduo tijdens en gedurende een periode na de ingreep. Uw arts zal beslissen wanneer u moet stoppen en wanneer u uw behandeling met Xigduo moet hervatten.

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 een van de hierboven beschreven situaties van toepassing is op u, of weet u dit niet zeker, bespreek dit dan met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken.

Nierfunctie

Tijdens behandeling met Xigduo zal uw arts uw nierfunctie ten minste éénmaal per jaar controleren of vaker als u oudere bent en/of als u een verslechterde nierfunctie heeft.

Glucose in urine

Door de manier waarop dit geneesmiddel werkt, zal uw urine positief testen op glucose terwijl u dit geneesmiddel gebruikt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor gebruik door kinderen en jongeren onder de 18 jaar omdat het bij deze patiënten niet is onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Als het noodzakelijk is dat u een jodhoudend contrastmiddel in het bloed krijgt ingespoten, bijvoorbeeld voor een röntgenfoto of een scan, moet u voor, of op het moment van de injectie stoppen met Xigduo. Uw arts zal beslissen wanneer u moet stoppen en wanneer u uw behandeling met Xigduo moet hervatten.

Gebruikt u naast Xigduo nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Dan heeft U mogelijk vaker bloedglucose- en nierfunctietesten nodig, of uw arts moet mogelijk uw Xigduo dosis aanpassen. Het is met name belangrijk om het volgende te melden:

- als u geneesmiddelen gebruikt die de urineaanmaak verhogen (diuretica). Uw arts kan u vertellen dat u moet stoppen met Xigduo. Mogelijke verschijnselen van te veel vochtverlies uit uw lichaam kunt u vinden bovenaan rubriek 4 ‘Mogelijke bijwerkingen’.
- als u andere geneesmiddelen gebruikt die de hoeveelheid suiker in uw bloed verlagen zoals insuline of een sulfonylureum. Mogelijk wil uw arts de dosering van deze andere geneesmiddelen verlagen, om te voorkomen dat de hoeveelheid suiker in uw bloed te laag wordt (hypoglykemie).
- als u cimetidine gebruikt, dit is een geneesmiddel dat wordt gebruikt bij de behandeling van maagproblemen.
- als u een luchtwegverwijder (bèta-2-agonist) gebruikt, deze worden gebruikt bij de behandeling van astma.
- als u corticosteroïden gebruikt, deze worden gebruikt om ontstekingen te behandelen bij ziektes zoals astma en reuma.
- als u geneesmiddelen gebruikt om pijn en ontstekingen te behandelen (NSAID en COX-2 remmers, zoals ibuprofen en celecoxib).
- als u bepaalde geneesmiddelen gebruikt om hoge bloeddruk te behandelen (ACE-remmers en angiotensine-II-receptor antagonist).

Waarop moet u letten met alcohol?

Vermijd overmatige inname van alcohol als u Xigduo gebruikt, aangezien dit het risico op lactatacidose kan verhogen (zie rubriek ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?’).

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 geneesmiddel gebruikt. Als u zwanger wordt dan moet u stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel omdat het niet wordt aanbevolen tijdens het tweede en derde trimester (de laatste 6 maanden) van de zwangerschap. Neem contact op met uw arts om te bespreken wat de beste manier is om uw bloedsuiker onder controle te houden terwijl u zwanger bent.

Als u borstvoeding geeft of als u van plan bent dat te gaan doen, neem dan contact op met uw arts voordat u begint met het gebruik van dit geneesmiddel. U mag dit geneesmiddel niet gebruiken in de periode dat u borstvoeding geeft. Het is niet bekend of dit geneesmiddel bij mensen in de moedermelk terecht komt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel heeft geen of een te verwaarlozen invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Gelijktijdig gebruik van dit geneesmiddel en andere geneesmiddelen die de hoeveelheid suiker in uw bloed verlagen, zoals insuline of een sulfonylureum, kan leiden tot een te lage bloedsuiker (hypoglykemie). Dit kan verschijnselen veroorzaken zoals zwakte, duizeligheid, meer zweten, snelle hartslag, een verstoord zicht of moeilijkheden met concentreren die van invloed kunnen zijn op het rijvermogen en het vermogen om machines te bedienen. Neem geen deel aan het verkeer en gebruik geen gereedschap of machines als u deze verschijnselen voelt opkomen.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

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

Hoeveel moet u innemen?

- De hoeveelheid van dit geneesmiddel die u moet innemen, hangt af van uw aandoening en de dosering metformine en/of losse tabletten dapagliflozine en metformine die u al gebruikt. Uw arts zal u precies vertellen welke sterkte van dit geneesmiddel u moet gebruiken.
- De aanbevolen dosering is twee keer per dag een tablet.

Hoe neemt u dit geneesmiddel in?

- Slik de tablet in zijn geheel door met een half glas water.
- Neem uw tablet tijdens een maaltijd. Dit verkleint het risico op bijwerkingen in de maag.

- Neem uw tablet tweemaal per dag, een 's ochtends (ontbijt) en een 's avonds (avondeten).

Uw arts kan dit geneesmiddel samen met andere geneesmiddelen geven om de hoeveelheid suiker in uw bloed te verlagen. Dit kunnen geneesmiddelen zijn die u via de mond inneemt of dit kan insuline zijn, dat per injectie wordt gegeven. Vergeet niet om deze andere geneesmiddelen ook te gebruiken zoals uw arts dat heeft verteld. Hiermee bereikt u de beste resultaten voor uw gezondheid.

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 blijft volgen, zoals uw arts, apotheker of verpleegkundige u dat heeft verteld. Het is met name belangrijk dat u, als u een afvaldieet voor diabetici volgt, hiermee doorgaat terwijl u dit geneesmiddel gebruikt.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer Xigduo-tabletten inneemt dan u moet, dan kunt u lactaatacidose krijgen. De verschijnselen hiervan zijn: overgeven of het gevoel dat u moet overgeven, maagpijn, spierkrampen, ernstige vermoeidheid of moeilijkheden met ademen. Als u dit overkomt, moet u mogelijk direct in het ziekenhuis worden behandeld aangezien lactaatacidose kan leiden tot coma. Stop meteen met het innemen van dit geneesmiddel en neem direct contact op met uw arts of ga direct naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis (zie rubriek 2). Neem de verpakking van het geneesmiddel mee.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis van dit geneesmiddel om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het gebruik van dit geneesmiddel zonder dit eerst te bespreken met uw arts. 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 het gebruik van Xigduo en ga zo snel mogelijk naar een arts als u een van de volgende ernstige of mogelijk ernstige bijwerkingen bemerkt;

- **Lactaatacidose**, dit komt zeer zelden voor (bij maximaal 1 op de 10 000 patiënten)

Xigduo kan de zeer zeldzame, maar ernstige bijwerking lactaatacidose veroorzaken (zie rubriek 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?'). Als dit gebeurt, moet u **direct stoppen met het gebruik van Xigduo en onmiddellijk contact opnemen met een arts of het dichtstbijzijnde ziekenhuis**, aangezien lactaatacidose tot coma kan leiden.

- **Te veel vochtverlies uit uw lichaam (dehydratie)**, dit komt soms voor (bij maximaal 1 op de 100 patiënten).

De verschijnselen van dehydratie zijn:

- erg droge of plakkerige mond, veel dorst
- zeer slaperig of moe voelen
- geen of zeer weinig urineproductie
- snelle hartslag.

- **Urineweginfectie**, dit komt vaak voor (bij maximaal 1 op de 10 patiënten)

De verschijnselen van een ernstige urineweginfectie zijn:

- koorts en/of rillingen
- branderig gevoel bij het plassen (urineren)
- pijn in uw rug of zij.

Hoewel dit niet vaak voorkomt moet u het uw arts direct vertellen als u bloed in de urine ziet.

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

- **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 bloedglucose niveau. Uw arts kan besluiten dat u tijdelijk of permanent moet stoppen met uw behandeling met Xigduo.

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

- **Een lage bloedsuiker (hypoglykemie)**, dit komt zeer vaak voor (bij meer dan 1 op de 10 patiënten) wanneer u dit geneesmiddel samen gebruikt met een sulfonylureum of andere geneesmiddelen die de hoeveelheid suiker in uw bloed verlagen, zoals insuline.

De verschijnselen van een lage bloedsuiker zijn:

- trillen, zweten, hevige angstgevoelens, snelle hartslag
- honger, hoofdpijn, veranderingen in gezichtsvermogen
- verandering van de gemoedstoestand of verward gevoel

Uw arts zal u vertellen hoe u een lage bloedsuiker moet behandelen en wat u moet doen als u een van deze verschijnselen krijgt.

Andere bijwerkingen:

Zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 op de 10 personen)

- misselijkheid, overgeven
- diarree of buikpijn
- verlies van eetlust

Vaak (komt voor bij minder dan 1 op de 10 personen)

- 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)
- smaakveranderingen
- duizeligheid

Soms (komt voor bij maximaal 1 op de 100 personen)

- dorst

- obstipatie
- ongemak bij het plassen (urineren)
- 's nachts wakker worden om te plassen
- droge mond
- gewichtsafname
- veranderingen in laboratoriumtests van het bloed (bijvoorbeeld creatinine of ureum)
- verminderde nierfunctie

Zeer zelden (komt voor bij maximaal 1 op de 10.000 mensen)

- verminderde hoeveelheid vitamine B12 in het bloed
- afwijkende leverfunctietesten, ontsteking van de lever (hepatitis)
- roodheid van de huid (uitslag) of jeuk of een jeukende uitslag (galbulten)

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 bijsluiting 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 blisterverpakking of 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 stoffen in dit middel zijn dapagliflozine en metforminehydrochloride.

Elke Xigduo 5 mg/850 mg filmomhulde tablet (tablet) bevat dapagliflozinepropaandiolmonohydraat, overeenkomend met 5 mg dapagliflozine, en 850 mg metforminehydrochloride.

Elke Xigduo 5 mg/1000 mg filmomhulde tablet (tablet) bevat dapagliflozinepropaandiolmonohydraat, overeenkomend met 5 mg dapagliflozine, en 1000 mg metforminehydrochloride.

- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - Tabletkern: hydroxypropylcellulose (E463), microkristallijne cellulose (E460(i)), magnesiumstearaat (E470b), natriumzetmeelglycolaat.
 - Filmomhulling: polyvinylalcohol (E1203), macrogol 3350 (E1520(iii)), talk (E553b), titaandioxide (E171), ijzeroxide (E172).

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

- Xigduo 5 mg/850 mg zijn ovale (9,5 mm x 20 mm), bruine filmomhulde tabletten. Ze zijn gemarkeerd met "5/850" op de ene zijde en "1067" op de andere zijde.

- Xigduo 5 mg/1000 mg zijn ovale (10,5 mm x 21,5 mm), gele filmomhulde tabletten. Ze zijn gemarkeerd met “5/1000” op de ene zijde en “1069” op de andere zijde.

Xigduo 5 mg/850 mg filmomhulde tabletten en Xigduo 5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten zijn beschikbaar in polyvinylchloride/PCTFE/Alu blisterverpakkingen. De verpakkingsgrootten zijn 14, 28, 56 en 60 filmomhulde tabletten in niet-geperforeerde blisterverpakkingen, 60x1 filmomhulde tabletten in geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen en in een multiverpakking die 196 (2 verpakkingen van 98) filmomhulde tabletten bevat in niet-geperforeerde blisterverpakkingen.

Mogelijk worden niet alle verpakkingsgrootten 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

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 2660 550

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

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

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: + 372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Hrvatska

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

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

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 6737 71 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

Andere informatiebronnen

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 blindering, 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 dientengevolge 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 bijsluiter 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.