1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dapagliflozine Teva 5 mg, filmomhulde tabletten
Dapagliflozine Teva 10 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Dapagliflozine Teva 5 mg, filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg dapagliflozine.

Hulpstof met bekend effect:
Elke 5 mg filmomhulde tablet bevat 25 mg lactose.

Dapagliflozine Teva 10 mg, filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg dapagliflozine.

Hulpstof met bekend effect:
Elke 10 mg filmomhulde tablet bevat 50 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Dapagliflozine Teva 5 mg, filmomhulde tabletten
Gele, filmomhulde, ronde tablet, met de inscriptie "TV" aan de ene zijde en "5D" aan de andere zijde.
Afmetingen: circa 6,8 mm

Dapagliflozine Teva 10 mg, filmomhulde tabletten
Gele, filmomhulde, ovale tablet, met de inscriptie "TV" aan de ene zijde en "1D" aan de andere zijde.
Afmetingen: circa 11,3 mm x 6,9 mm

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Diabetes mellitus type 2
Dapagliflozine Teva is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen van 10 jaar en ouder voor

de behandeling van onvoldoende gereguleerde diabetes mellitus type 2 als aanvulling op dieet en lichaamsbeweging
- als monotherapie wanneer metformine ongeschikt wordt geacht vanwege onverdraagbaarheid.
- als aanvulling op andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes type 2.

Voor onderzoeksresultaten betreffende combinatie van therapieën, effecten op de bloedglucoseregulatie en de onderzochte populaties, zie de rubrieken 4.4, 4.5 en 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Diabetes mellitus type 2
De aanbevolen dosering is 10 mg dapagliflozine eenmaal daags.

Wanneer dapagliflozine wordt gebruikt in combinatie met insuline of een insulinesecretie-bevorderend middel, zoals een sulfonylureumderivaat, kan een lagere dosering insuline of insulinesecretie bevorderend middel worden overwogen om het risico op hypoglykemie te verminderen (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Speciale patiëntengroepen
Nierinsufficiëntie
Er is geen nierfunctie-afhankelijke dosisaanpassing vereist.

Vanwege de beperkte ervaring wordt het niet aanbevolen om een behandeling met dapagliflozine te starten bij patiënten met een GFR < 25 ml/min.

Bij patiënten met diabetes mellitus type 2 is de glucoseverlagende werkzaamheid van dapagliflozine verminderd wanneer de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) < 45 ml/min bedraagt en is waarschijnlijk afwezig bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Als de GFR onder 45 ml/min daalt, moet daarom bij patiënten met diabetes mellitus type 2 een aanvullende glucoseverlagende behandeling worden overwogen als verdere glykemische controle nodig is (zie rubrieken 4.4, 4.8, 5.1 en 5.2).

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

Ouderen (≥ 65 jaar)
Er wordt geen leeftijdsafhankelijke dosisaanpassing aanbevolen.

Pediatrische patiënten
Er is geen dosisaanpassing nodig voor de behandeling van diabetes mellitus type 2 bij kinderen van 10 jaar en ouder (zie rubrieken 5.1 en 5.2). Er zijn geen gegevens beschikbaar over kinderen jonger dan

10 jaar.

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen
Dapagliflozine mag niet gebruikt worden bij patiënten met diabetes mellitus type 1 (zie 'Diabetische ketoacidose' in rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie
Vanwege de beperkte ervaring wordt het niet aanbevolen om een behandeling met dapagliflozine te starten bij patiënten met een GFR < 25 ml/min.

De glucoseverlagende werkzaamheid van dapagliflozine is afhankelijk van de nierfunctie en is verminderd bij patiënten met een GFR < 45 ml/min. Naar verwachting is deze afwezig bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2, 5.1 en 5.2).

In één studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 met matige nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min) had een groter percentage van de patiënten die behandeld werden met dapagliflozine bijwerkingen, zoals een toename in creatinine, fosfor, parathyroïdhormoon (PTH) en hypotensie, in vergelijking met placebo.

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

Gebruik bij patiënten met een verhoogd risico op volumedepletie en/of hypotensie
Als gevolg van het werkingsmechanisme van dapagliflozine verhoogt het geneesmiddel de diurese, wat kan leiden tot de matige bloeddrukverlaging die werd waargenomen in klinische studies (zie rubriek 5.1). Dit effect kan meer uitgesproken zijn bij patiënten met zeer hoge bloedsuikerconcentraties.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten waarbij een door dapagliflozine geïnduceerde bloeddrukdaling mogelijk risicovol is, zoals patiënten die behandeld worden met antihypertensiva die hypotensie in hun medische geschiedenis hebben of bij ouderen.

Als er gelijktijdig condities aanwezig zijn die kunnen leiden tot volumedepletie (bijvoorbeeld een gastro-

intestinale ziekte), wordt een zorgvuldige controle van de volumestatus (bijvoorbeeld lichamelijk onderzoek, bloeddrukmetingen, laboratoriumonderzoeken inclusief hematocriet en elektrolyten) aanbevolen. Het wordt aanbevolen om de behandeling met dapagliflozine tijdelijk te onderbreken bij patiënten die volumedepletie ontwikkelen, totdat de depletie is gecorrigeerd (zie rubriek 4.8).

Diabetische ketoacidose
Zeldzame gevallen van diabetische ketoacidose (DKA), inclusief levensbedreigende en fatale gevallen, zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met natriumglucose-cotransporter 2 (SGLT2)-remmers, inclusief dapagliflozine. In een aantal gevallen openbaarde de aandoening zich op een atypische manier, met slechts matig verhoogde bloedglucosewaarden, onder de 14 mmol/l (250 mg/dl).

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 vermoede 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. Monitoring van ketonen wordt aanbevolen bij deze patiënten. Het meten van ketonenwaarden in het bloed heeft de voorkeur boven meten in de urine. Behandeling met dapagliflozine kan opnieuw worden gestart wanneer de ketonenwaarden normaal zijn en de toestand van de patiënt is gestabiliseerd. Voorafgaand aan de start van de behandeling met dapagliflozine dienen mogelijke predisponerende factoren voor ketoacidose in de voorgeschiedenis van de patiënt in overweging te worden genomen.

Patiënten die mogelijk een hoger risico lopen op DKA zijn onder andere patiënten met een lage bètacelfunctiereserve (bijv. patiënten met diabetes type 2 met een lage C-peptide of latente auto-immune diabetes bij volwassenen (LADA) of patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis), patiënten met aandoeningen die leiden tot beperkte voedselinname of ernstige uitdroging, patiënten bij wie de insulinedoses verlaagd zijn en patiënten met grotere insulinebehoeften vanwege acute medische ziekte, operatie 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 eerder DKA hebben ervaren tijdens een behandeling met SGLT2-remmers, tenzij een andere, duidelijk precipiterende factor is geïdentificeerd en verholpen.

In onderzoeken naar diabetes mellitus type 1 met dapagliflozine werd DKA gemeld met de frequentie vaak. Dapagliflozine mag niet worden gebruikt voor de behandeling van patiënten met diabetes mellitus type 1.

Necrotiserende fasciitis van het perineum (fournier-gangreen)
Na het in de handel brengen zijn er gevallen van necrotiserende fasciitis van het perineum (ook bekend als fournier-gangreen) gemeld bij vrouwelijke en mannelijke patiënten die SGLT2-remmers innemen (zie rubriek 4.8). Dit is een zeldzaam maar ernstig en potentieel levensbedreigend voorval dat met spoed een chirurgische ingreep en antibiotische behandeling vereist.

Patiënten moet worden geadviseerd een arts te raadplegen als ze last hebben van een combinatie van de symptomen pijn, gevoeligheid, erytheem, of zwelling in het genitale of perineale gebied, met koorts of malaise. Wees ervan bewust dat urogenitale infectie of perineaal abces aan necrotiserende fasciitis vooraf kan gaan. Als fournier-gangreen vermoed wordt, dient de toediening van dapagliflozine te worden stopgezet en onmiddellijk een behandeling (waaronder antibiotica en chirurgisch debridement) te worden ingesteld.

Urineweginfecties
De uitscheiding van glucose via de urine kan gepaard gaan met een verhoogd risico op urineweginfecties, daarom moet tijdens de behandeling van een pyelonefritis of urosepsis worden overwogen om tijdelijk te stoppen met de behandeling.

Ouderen (≥ 65 jaar)
Oudere patiënten kunnen een verhoogd risico hebben op volumedepletie en hebben een grotere kans om behandeld te worden met diuretica.

Oudere patiënten hebben een grotere kans op een verminderde nierfunctie en/of een grotere kans om behandeld te worden met bloeddrukverlagende middelen die een verandering van de nierfunctie kunnen veroorzaken zoals angiotensineconverterende enzymremmers (ACE-remmers) en angiotensine-II-receptorblokkers (ARB's). 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).

Hartfalen
De ervaring met dapagliflozine in NYHA-klasse IV is beperkt.

Infiltratieve cardiomyopathie
Patiënten met infiltratieve cardiomyopathie zijn niet onderzocht.

Chronische nierschade
Er is geen ervaring met dapagliflozine voor de behandeling van chronische nierschade bij patiënten zonder diabetes die geen albuminurie hebben. Patiënten met albuminurie kunnen meer baat hebben bij een behandeling met dapagliflozine.

Verhoogd hematocriet
Een verhoogd hematocriet is waargenomen bij dapagliflozinebehandeling (zie rubriek 4.8). Patiënten met uitgesproken hematocrietverhogingen moeten worden gecontroleerd en onderzocht op

onderliggende hematologische aandoeningen.

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 bij diabetes mellitus type 2 met SGLT2-remmers. Het is niet bekend of hier sprake is van een klasse-effect. Het is belangrijk om patiënten met diabetes te begeleiden bij routinematige preventieve voetzorg.

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

Hulpstoffen
Lactose
Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit middel niet te gebruiken.

Natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Insuline en insulinesecretie-bevorderende middelen
Insuline en insulinesecretie-bevorderende middelen, zoals sulfonylureumderivaten, veroorzaken hypoglykemie. Daarom kan bij patiënten met diabetes mellitus type 2 een lagere dosering insuline of insulinesecretie-bevorderend middel nodig zijn om het risico op hypoglykemie te verkleinen wanneer deze middelen worden gebruikt in combinatie met dapagliflozine (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

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

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

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

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

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

Effecten van dapagliflozine op andere geneesmiddelen
Dapagliflozine kan de renale lithiumexcretie verhogen en de lithiumconcentraties in het bloed kunnen dalen. De serumconcentratie van lithium moet vaker worden gecontroleerd na het starten met dapagliflozine en na dosisaanpassingen. Voor het monitoren van de serumconcentratie van lithium moet de patiënt worden verwezen naar de arts die lithium voorschrijft.

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

Beïnvloeding van de 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) test
Het monitoren van de bloedglucoseregulatie met de 1,5-AG test wordt niet aanbevolen omdat metingen van 1,5-AG onbetrouwbaar zijn bij het bepalen van bloedglucoseregulatie in patiënten die SGLT2-remmers gebruiken. Het gebruik van alternatieve methodes voor het monitoren van de bloedglucoseregulatie wordt aanbevolen.

Pediatrische patiënten
Onderzoek naar interacties is alleen uitgevoerd bij volwassenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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

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

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

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Diabetes mellitus type 2
In de klinische studies bij diabetes mellitus type 2 zijn meer dan 15.000 patiënten behandeld met dapagliflozine.

De primaire beoordeling van veiligheid en verdraagbaarheid werd uitgevoerd in een vooraf gespecificeerde, gepoolde analyse van 13 kortdurende (tot 24 weken) placebogecontroleerde studies met 2.360 proefpersonen behandeld met dapagliflozine 10 mg en 2.295 proefpersonen behandeld met placebo.

In de studie naar cardiovasculaire uitkomsten voor dapagliflozine bij diabetes mellitus type 2

(DECLARE-studie, zie rubriek 5.1) ontvingen 8.574 patiënten dapagliflozine 10 mg en ontvingen 8.569 patiënten placebo gedurende een mediane blootstellingstijd van 48 maanden. In totaal waren er 30.623 patiëntjaren van blootstelling aan dapagliflozine.

De meest voorkomende gerapporteerde bijwerkingen in alle klinische studies waren genitale infecties.

Hartfalen
In de studie naar cardiovasculaire uitkomsten voor dapagliflozine bij patiënten met hartfalen met verminderde ejectiefractie (DAPA-HF-studie) werden 2.368 patiënten behandeld met dapagliflozine 10 mg en 2.368 patiënten met placebo met een mediane blootstellingsduur van 18 maanden. De patiëntenpopulatie bestond uit patiënten met diabetes mellitus type 2 en patiënten zonder diabetes en patiënten met eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m^2. In de studie naar cardiovasculaire uitkomsten voor dapagliflozine bij patiënten met hartfalen met linkerventrikelejectiefractie > 40% (DELIVER), werden 3.126 patiënten behandeld met dapagliflozine 10 mg en 3.127 patiënten met placebo met een mediane blootstellingsduur van 27 maanden. De patiëntenpopulatie bestond uit patiënten met diabetes mellitus type 2 en zonder diabetes, en patiënten met eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m^2.

Het algemene veiligheidsprofiel van dapagliflozine bij patiënten met hartfalen was consistent met het bekende veiligheidsprofiel van dapagliflozine.

Chronische nierschade
In de studie naar renale uitkomsten voor dapagliflozine bij patiënten met chronische nierschade (DAPA-CKD) werden 2.149 patiënten behandeld met dapagliflozine 10 mg en 2.149 patiënten met placebo met een mediane blootstellingsduur van 27 maanden. De patiëntenpopulatie bestond uit patiënten met diabetes mellitus type 2 en patiënten zonder diabetes, met een eGFR ≥ 25 tot ≤ 75 ml/min/1,73 m^2 en albuminurie (urinealbumine creatinineverhouding [UACR] ≥ 200 en ≤ 5.000 mg/g). De behandeling werd voortgezet als de eGFR daalde tot een waarde lager dan 25 ml/min/1,73 m^2.

Het algemene veiligheidsprofiel van dapagliflozine bij patiënten met chronische nierschade was consistent met het bekende veiligheidsprofiel van dapagliflozine.

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

Tabel 1: Bijwerkingen uit placebogecontroleerde klinische studies[a] en post-marketingervaring

Systeem/ Orgaanklasse	**Zeer vaak**	**Vaak***	**Soms****	**Zelden**	**Zeer zelden**
Infecties en		Vulvovaginitis,	Schimmel		Necrotiseren-

parasitaire aandoeningen		balanitis en gerelateerde genitale infecties*,b,c Urineweg infectie*,b,d	infectie**		de fasciitis van het perineum (fournier gangreen)b, i
Voedings- en stofwisselings stoornissen	Hypoglykemie (bij gebruik met SU of insuline)b		Volume depletieb,e Dorst**	Diabetische ketoacidose (wanneer gebruikt bij diabetes mellitus type 2)b,i,k	
Zenuwstelsel-aandoeningen		Duizeligheid			
Maagdarm-stelsel-aandoeningen			Obstipatie** Droge mond**		
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Rashj			Angio-oedeem
Skeletspier-stelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Rugpijn*			
Nier- en urineweg-aandoeningen		Dysurie Polyurie*,f	Nycturie**		Tubulo-interstitiële nefritis
Voortplantings-stelsel- en borst-aandoeningen			Vulvovaginale pruritus** Genitale pruritus**		
Onderzoeken		Verhoogd hematocrietg Verminderde nierklaring creatinine gedurende initiële behandelingb Dyslipidemieh	Verhoogd bloed-creatinine gedurende initiële behandeling**,b Verhoogd bloedureum** Gewichts-afname**		

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

[b] Zie de bijbehorende subrubriek hieronder voor verdere informatie.
[c] Vulvovaginitis, balanitis en soortgelijke genitale infecties omvatten bijvoorbeeld de vooraf gedefinieerde voorkeurstermen: vulvovaginale schimmelinfectie, vaginale infectie, balanitis, genitale schimmelinfectie, vulvovaginale candidiasis, vulvovaginitis, balanitis candida, genitale candidiase, genitale infectie, genitale infectie bij mannen, penisinfectie, vulvitis, bacteriële vaginitis, abces in de vulva.
[d] Urineweginfectie omvat de volgende voorkeurstermen, op volgorde van gemelde frequentie: urineweginfectie, cystitis, urineweginfectie met Escherichia, genito-urinaire infectie, pyelonefritis, trigonitis, uretritis, nierinfectie en prostatitis.
[e] Volumedepletie omvat de vooraf gedefinieerde voorkeurstermen: dehydratatie, hypovolemie, hypotensie.
[f] Polyurie omvat de voorkeurstermen: pollakisurie, polyurie, verhoogde urineproductie.
[g] Gemiddelde veranderingen ten opzichte van de baseline in hematocriet waren 2,30% voor dapagliflozine 10 mg versus -0,33% voor placebo. Hematocrietwaarden > 55% werden gemeld bij 1,3% van de proefpersonen die met dapagliflozine 10 mg werden behandeld versus 0,4% bij proefpersonen die placebo kregen.
[h] Gemiddelde procentuele verandering ten opzichte van de baseline voor dapagliflozine 10 mg versus placebo was respectievelijk: totaal cholesterol 2,5% versus 0,0%; HDL-cholesterol 6,0% versus 2,7%; LDL-cholesterol 2,9% versus -1,0%; triglyceriden -2,7% versus -0,7%.
[i] Zie rubriek 4.4.
[j] Bijwerking werd door post-marketingsurveillance geïdentificeerd. Rash omvat de volgende voorkeurstermen, weergegeven op volgorde van frequentie in klinische studies: rash, gegeneraliseerde rash, jeukende rash, vlekkerige rash, maculopapulaire rash, pustuleuze rash, vesiculaire rash en erythemateuze rash. In actief- en placebogecontroleerde klinische studies (dapagliflozine, N=5936, alle controles, N=3403) was de frequentie van rash vergelijkbaar voor respectievelijk dapagliflozine (1,4%) en alle controles (1,4%).
[k] Gerapporteerd in de studie naar cardiovasculaire uitkomsten bij patiënten met diabetes type 2 (DECLARE). Frequentie is gebaseerd op jaarlijks percentage.
[*] Gerapporteerd bij ≥ 2% proefpersonen die met dapagliflozine 10 mg werden behandeld en ≥ 1% meer en 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 ≥ 0,2% van de proefpersonen en ≥ 0,1% vaker en bij ten minste 3 proefpersonen meer die werden behandeld met dapagliflozine 10 mg ten opzichte van placebo.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Vulvovaginitis, balanitis en verwante genitale infecties
In de gepoolde veiligheidsdata van 13 studies werden vulvovaginitis, balanitis en soortgelijke genitale infecties gemeld bij 5,5% en 0,6% van de proefpersonen die respectievelijk dapagliflozine 10 mg en placebo kregen. De meeste infecties waren mild tot matig en proefpersonen reageerden op een initiële 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.

In de DECLARE-studie was het aantal patiënten met een genitale infectie als ernstige bijwerking laag en gebalanceerd: 2 patiënten in zowel de dapagliflozine- als de placebogroep.

In de DAPA-HF-studie meldde geen enkele patiënt ernstige bijwerkingen van genitale infecties in de dapagliflozinegroep, en één in de placebogroep. Er waren 7 (0,3%) patiënten met bijwerkingen die leidden tot stopzetting als gevolg van genitale infecties in de dapagliflozinegroep, en geen in de placebogroep. In de DELIVER-studie meldde één (< 0,1%) patiënt in elke behandelgroep een ernstige bijwerking van genitale infecties. Er waren 3 (0,1%) patiënten met bijwerkingen die leidden tot

stopzetting als gevolg van genitale infecties in de dapagliflozinegroep en geen in de placebogroep.

In de DAPA-CKD-studie waren er 3 (0,1%) patiënten met ernstige bijwerkingen van genitale infecties in de dapagliflozinegroep en geen in de placebogroep. Er waren 3 (0,1%) patiënten met bijwerkingen die leidden tot stopzetting als gevolg van genitale infecties in de dapagliflozinegroep en geen in de placebogroep. Ernstige bijwerkingen van genitale infecties of bijwerkingen die tot stopzetting als gevolg van genitale infecties leidden, werden niet gemeld voor patiënten zonder diabetes.

Er zijn gevallen van fimose/verworven fimose gemeld met gelijktijdige genitale infecties; in sommige gevallen moest de patiënt worden besneden.

Necrotiserende fasciitis van het perineum (fournier-gangreen)
Na het in de handel brengen zijn er gevallen van fournier-gangreen gemeld bij patiënten die SGLT2-remmers innemen, waaronder dapagliflozine (zie rubriek 4.4).

In de DECLARE-studie met 17.160 patiënten met diabetes mellitus type 2 en een mediane blootstellingstijd van 48 maanden zijn in totaal 6 gevallen van fournier-gangreen gemeld; één in de groep behandeld met dapagliflozine en vijf in de placebogroep.

Hypoglykemie
De frequentie van hypoglykemie was afhankelijk van het soort achtergrondtherapie dat in de klinische studies met betrekking tot diabetes mellitus gebruikt werd.

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

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

In een add-on combinatiestudie met insuline werden episodes van ernstige hypoglykemie gerapporteerd bij 0,5% en 1,0% van de proefpersonen die werden behandeld met dapagliflozine 10 mg plus insuline in respectievelijk week 24 en week 104, en bij 0,5% van de proefpersonen die werden behandeld met placebo plus insuline in week 24 en week 104. In respectievelijk week 24 en week 104 werden milde episodes van hypoglykemie gerapporteerd bij 40,3% en 53,1% van de proefpersonen die dapagliflozine 10 mg plus insuline kregen en bij 34,0% en 41,6% van de proefpersonen die placebo plus insuline kregen.

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

In de DECLARE-studie werd geen verhoogd risico op ernstige hypoglykemie waargenomen bij dapagliflozinebehandeling vergeleken met placebo. Ernstige voorvallen van hypoglykemie werden gerapporteerd bij 58 (0,7%) van de patiënten behandeld met dapagliflozine en 83 (1,0%) van de patiënten behandeld met placebo.

In de DAPA-HF-studie werden ernstige voorvallen van hypoglykemie gemeld bij 4 (0,2%) patiënten in zowel de dapagliflozine- als placebogroep. In de DELIVER-studie werden ernstige voorvallen van hypoglykemie gemeld bij 6 (0,2%) patiënten in de dapagliflozinegroep en 7 (0,2%) patiënten in de placebogroep. Ernstige voorvallen van hypoglykemie werden enkel waargenomen bij patiënten met diabetes mellitus type 2.

In de DAPA-CKD-studie werden ernstige voorvallen van hypoglykemie gemeld bij 14 (0,7%) patiënten in de dapagliflozinegroep en bij 28 (1,3%) patiënten in de placebogroep en deze werden enkel waargenomen bij patiënten met diabetes mellitus type 2.

Volumedepletie
In de gepoolde veiligheidsdata van 13 studies werden bijwerkingen die zouden kunnen wijzen op volumedepletie (inclusief meldingen van dehydratatie, hypovolemie of hypotensie) 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).

In de DECLARE-studie was het aantal patiënten met voorvallen die zouden kunnen wijzen op volumedepletie gebalanceerd tussen de behandelgroepen: 213 (2,5%) en 207 (2,4%) in respectievelijk de dapagliflozine- en placebogroep. Ernstige bijwerkingen werden gerapporteerd bij 81 (0,9%) en 70 (0,8%) van de patiënten in respectievelijk de dapagliflozine- en placebogroep. De voorvallen waren over het algemeen gebalanceerd tussen de behandelgroepen over subgroepen van leeftijd, gebruik van diuretica, bloeddruk en gebruik van angiotensineconverterend-enzymremmers (ACE-remmers)/type1-angiotensine-II-receptorblokkers (ARB's). Bij patiënten met een eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 op baseline, waren er 19 voorvallen van ernstige bijwerkingen die zouden kunnen wijzen op volumedepletie in de dapagliflozinegroep en 13 voorvallen in de placebogroep.

In de DAPA-HF-studie was het aantal patiënten met voorvallen die zouden kunnen wijzen op volumedepletie 170 (7,2%) in de dapagliflozinegroep en 153 (6,5%) in de placebogroep. Er waren minder patiënten met ernstige voorvallen van symptomen die zouden kunnen wijzen op volumedepletie in de dapagliflozinegroep (23 [1,0%]) in vergelijking met de placebogroep (38 [1,6%]). De resultaten

waren vergelijkbaar ongeacht de aanwezigheid van diabetes bij baseline en de baseline-eGFR. In de DELIVER-studie was het aantal patiënten met ernstige voorvallen van symptomen die zouden kunnen wijzen op volumedepletie 35 (1,1%) in de dapagliflozinegroep en 31 (1,0%) in de placebogroep.

In de DAPA-CKD-studie was het aantal patiënten met voorvallen die zouden kunnen wijzen op volumedepletie 120 (5,6%) in de dapagliflozinegroep en 84 (3,9%) in de placebogroep. Er waren 16 (0,7%) patiënten met ernstige voorvallen van symptomen die zouden kunnen wijzen op volumedepletie in de dapagliflozinegroep en 15 (0,7%) patiënten in de placebogroep.

Diabetische ketoacidose bij diabetes mellitus type 2
In de DECLARE-studie, met een mediane blootstelling van 48 maanden, werden voorvallen van DKA gerapporteerd bij 27 patiënten in de groep met dapagliflozine 10 mg en bij 12 patiënten in de placebogroep. De voorvallen waren gelijkmatig verdeeld over de studieperiode. Van de 27 patiënten met DKA-voorvallen in de dapagliflozinegroep, ontvingen er 22 gelijktijdige insulinebehandeling op het moment van het voorval. Precipiterende factoren voor DKA waren zoals verwacht in een populatie met diabetes mellitus type 2 (zie rubriek 4.4).

In de DAPA-HF-studie werden voorvallen van DKA gemeld bij 3 patiënten met diabetes mellitus type 2 in de dapagliflozinegroep, en geen in de placebogroep. In de DELIVER-studie werden voorvallen van DKA gemeld bij 2 patiënten met diabetes mellitus type 2 in de dapagliflozinegroep en bij geen enkele in de placebogroep.

In de DAPA-CKD-studie werden bij geen enkele patiënt in de dapagliflozinegroep voorvallen van DKA gemeld en bij 2 patiënten met diabetes mellitus type 2 in de placebogroep.

Urineweginfecties
In de gepoolde veiligheidsdata van 13 studies werden urineweginfecties 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 mild tot matig en proefpersonen reageerden goed op een initiële kuur van de standaardbehandeling; de infecties leidden zelden tot staken van de dapagliflozinebehandeling. Deze infecties werden vaker gemeld bij vrouwen en proefpersonen met een voorgeschiedenis hadden een grotere kans om een terugkerende infectie te krijgen.

In de DECLARE-studie werden ernstige voorvallen van urineweginfecties minder vaak gerapporteerd voor dapagliflozine 10 mg vergeleken met placebo: 79 (0,9%) voorvallen versus 109 (1,3%) voorvallen, respectievelijk.

In de DAPA-HF-studie was het aantal patiënten met ernstige bijwerkingen van urineweginfecties 14 (0,6%) in de dapagliflozinegroep en 17 (0,7%) in de placebogroep. Er waren 5 (0,2%) patiënten met bijwerkingen die leidden tot stopzetting van de behandeling als gevolg van urineweginfecties in zowel de dapagliflozinegroep als in de placebogroep. In de DELIVER-studie was het aantal patiënten met ernstige bijwerkingen van urineweginfecties 41 (1,3%) in de dapagliflozinegroep en 37 (1,2%) in de placebogroep. Er waren 13 (0,4%) patiënten met bijwerkingen die leidden tot stopzetting van de

behandeling als gevolg van urineweginfecties in de dapagliflozinegroep en 9 (0,3%) in de placebogroep.

In de DAPA-CKD-studie was het aantal patiënten met ernstige bijwerkingen van urineweginfecties 29 (1,3%) in de dapagliflozinegroep en 18 (0,8%) in de placebogroep. Er waren 8 (0,4%) patiënten met bijwerkingen die leidden tot stopzetting als gevolg van urineweginfecties in de dapagliflozinegroep en 3 (0,1%) patiënten in de placebogroep. De aantallen patiënten zonder diabetes die ernstige bijwerkingen van urineweginfecties of bijwerkingen die leidden tot stopzetting als gevolg van urineweginfecties meldden, waren vergelijkbaar tussen de behandelgroepen (6 [0,9%] versus 4 [0,6%] voor ernstige bijwerkingen en 1 [0,1%] versus 0 voor bijwerkingen die leidden tot stopzetting, respectievelijk in de dapagliflozine- en placebogroep).

Verhoogd creatinine
Bijwerkingen gerelateerd aan verhoogd creatinine zijn gegroepeerd (bv. verminderde nierklaring creatinine, nierfunctiestoornis, verhoogd bloedcreatinine en verminderde glomerulaire filtratiesnelheid). In de gepoolde veiligheidsdata van 13 studies is deze groepering van bijwerkingen gemeld bij resp. 3,2% en 1,8% van de patiënten die met dapagliflozine 10 mg en met placebo behandeld werden. Bij patiënten met een normale nierfunctie of een lichte nierfunctiestoornis (baseline eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m^2) 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 m^2 (18,5% bij dapagliflozine 10 mg versus 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 ≤ 44 micromol/l (≤ 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.

In de DECLARE-studie, waarin oudere patiënten en patiënten met nierinsufficiëntie (eGFR minder dan 60 ml/min/1,73 m^2) waren opgenomen, nam de eGFR in de loop van de tijd in beide behandelgroepen af. Na 1 jaar was de gemiddelde eGFR iets lager, en na 4 jaar was de gemiddelde eGFR iets hoger in de dapagliflozinegroep vergeleken met de placebogroep.

In de DAPA-HF- en DELIVER-studies daalde de eGFR in de loop van de tijd in zowel de dapagliflozine- als in de placebogroep. In de DAPA-HF-studie was de initiële daling van de gemiddelde eGFR -4,3 ml/min/1,73 m^2 in de dapagliflozinegroep en -1,1 ml/min/1,73 m^2 in de placebogroep. Na 20 maanden was de verandering in eGFR ten opzichte van de baseline vergelijkbaar tussen de behandelingsgroepen: -5,3 ml/min/1,73 m^2 voor dapagliflozine en -4,5 ml/min/1,73 m^2 voor placebo. In de DELIVER-studie was de daling van de gemiddelde eGFR na 1 maand -3,7 ml/min/1,73 m^2 in de dapagliflozinegroep en -0,4 ml/min/1,73 m^2 in de placebogroep. Na 24 maanden was de verandering in eGFR ten opzichte van de baseline vergelijkbaar tussen de behandelgroepen: -4,2 ml/min/1,73 m^2 in de dapagliflozinegroep en -3,2 ml/min/1,73 m^2 in de placebogroep.

In de DAPA-CKD-studie daalde de eGFR in de loop van de tijd in zowel de dapagliflozine- als in de placebogroep. De initiële daling (dag 14) van de gemiddelde eGFR was -4,0 ml/min/1,73 m^2 in de

dapagliflozinegroep en -0,8 ml/min/1,73 m^2 in de placebogroep. Na 28 maanden was de verandering in eGFR ten opzichte van baseline -7,4 ml/min/1,73 m^2 in de dapagliflozinegroep en -8,6 ml/min/1,73 m^2 in de placebogroep.

Pediatrische patiënten
Het veiligheidsprofiel van dapagliflozine dat werd waargenomen in een klinische studie bij kinderen van 10 jaar en ouder met diabetes mellitus type 2 (zie rubriek 5.1) was vergelijkbaar met het profiel dat werd waargenomen in studies bij volwassenen.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Dapagliflozine vertoonde geen enkele toxiciteit bij gezonde proefpersonen bij enkelvoudige orale doses tot aan 500 mg (50 keer de maximaal aanbevolen dosis voor mensen). Deze proefpersonen hadden een detecteerbare hoeveelheid glucose in de urine gedurende een dosisgerelateerde tijdsperiode (minimaal 5 dagen voor de dosis van 500 mg), zonder meldingen van dehydratatie, hypotensie of een verstoorde elektrolytenbalans, en zonder klinisch belangrijke uitwerking op het QTc-interval. De incidentie van hypoglykemie kwam overeen met de incidentie bij gebruik van placebo. In klinische studies waarin 2 weken lang eenmaal daags doses tot 100 mg (10 keer de maximaal aanbevolen dosis voor mensen) werden toegediend aan gezonde proefpersonen en patiënten met diabetes type 2, 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 dehydratatie 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.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen gebruikt bij diabetes, natriumglucose-co-transporter 2 (SGLT2)-remmers, ATC-code: A10BK01

Werkingsmechanisme

Dapagliflozine is een zeer krachtige (Ki: 0,55 nM), selectieve en reversibele remmer van SGLT2.

Dapagliflozine verbetert zowel de nuchtere als de postprandiale glucoseplasmaspiegel door de renale glucosereabsorptie te verminderen, wat leidt tot uitscheiding van glucose via de urine. Deze glucose uitscheiding (glucosurie) wordt waargenomen na de eerste dosis, blijft doorgaan gedurende het 24-uurs doseringsinterval en houdt aan gedurende de duur van de behandeling. De hoeveelheid glucose die via dit mechanisme wordt verwijderd door de nieren is afhankelijk van de bloedglucoseconcentratie en de GFR. Bij personen met een normale bloedglucoseconcentratie is dus de neiging tot hypoglykemie bij gebruik van dapagliflozine laag. Dapagliflozine vermindert de normale endogene glucoseproductie niet als reactie op een hypoglykemie. Dapagliflozine werkt onafhankelijk van de insulinesecretie en de insulinewerking. In klinische studies met dapagliflozine is er een verbetering van de bètacelfunctie met het homeostasemodel (HOMA-bètacel) waargenomen.

SGLT2 komt selectief tot uiting in de nier. Dapagliflozine remt geen andere glucosetransporters die belangrijk zijn voor het glucosetransport naar de perifere weefsels en is > 1.400 keer selectiever voor SGLT2 dan voor SGLT1, de voornaamste transporter in de darmen die verantwoordelijk is voor de glucoseabsorptie.

Farmacodynamische effecten
Na toediening van dapagliflozine werden toenames waargenomen in de hoeveelheid glucose die werd uitgescheiden in de urine bij gezonde proefpersonen en bij proefpersonen met diabetes mellitus type 2. 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 diabetes mellitus type 2. Er is bewijs voor aanhoudende glucose-uitscheiding welke werd waargenomen bij proefpersonen met diabetes mellitus type 2 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 diabetes mellitus type 2. De toenames van het urinevolume bij proefpersonen met diabetes mellitus type 2 die behandeld werden met dapagliflozine 10 mg hielden 12 weken aan en bedroegen ongeveer 375 ml/dag. De toename in het urinevolume ging gepaard met een lichte toename in de natriumuitscheiding in de urine. Dit was van voorbijgaande aard en werd niet in verband gebracht met veranderingen in de natriumconcentraties in serum.

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Diabetes mellitus type 2
Verbetering van de bloedglucoseregulatie is een integraal onderdeel van de behandeling van diabetes type 2.

Er werden veertien dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde klinische studies uitgevoerd met 7.056 volwassen patiënten met diabetes type 2 om de glykemische werkzaamheid en veiligheid van dapagliflozine te evalueren. In deze studies werden 4.737 patiënten met dapagliflozine behandeld. Twaalf studies hadden een behandelperiode met een duur van 24 weken, 8 met langdurende verlengingen tussen de 24 en 80 weken (tot aan een totale studieduur van 104 weken), één studie had een behandelperiode van 28 weken en één studie duurde 52 weken met langdurende verlengingen van 52 en 104 weken (totale studieduur van 208 weken). De gemiddelde duur van de diabetes varieerde tussen de 1,4 en 16,9 jaar. Vijftig procent (50%) had milde nierinsufficiëntie en 11% had matige nierinsufficiëntie. Eenenvijftig procent (51%) van de proefpersonen waren mannen, 84% was wit, 8% Aziatisch, 4% zwart en 4% maakte deel uit van andere raciale groepen. Eénentachtig procent (81%) van de proefpersonen had een body mass index (BMI) ≥ 27. Verder zijn er twee placebogecontroleerde studies met een duur van 12 weken uitgevoerd bij patiënten met onvoldoende gereguleerde diabetes type 2 en hypertensie.

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

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

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

	Monotherapie	
	Dapagliflozine 10 mg	**Placebo**
N[b]	70	75
HbA1c (%)		
Baseline (gemiddelde)	8,01	7,79
Verandering ten opzichte van de baseline[c]	-0,89	-0,23
Verschil met placebo[c]	-0,66*	
(95%-BI)	(-0,96; -0,36)	
Proefpersonen (%) die HbA1c < 7% bereikten		
Gecorrigeerd voor de baseline	50,8§	31,6
Lichaamsgewicht (kg)		

Baseline (gemiddelde)	94,13	88,77
Verandering ten opzichte van de baseline[c]	-3,16	-2,19
Verschil met placebo[c]	-0,97	
(95%-BI)	(-2,20; 0,25)	

[a] LOCF: Last observation (vóór noodmedicatie bij patiënten die noodmedicatie gebruikten) carried forward
[b] Alle gerandomiseerde patiënten die tijdens de kortdurende dubbelblinde periode minimaal één dosis van het dubbelblinde studiegeneesmiddel genomen hebben
[c] Least squares mean gecorrigeerd voor de baselinewaarde
* p-waarde < 0,0001 versus placebo
§ Niet geëvalueerd op de statistische significantie als gevolg van de sequentiële testprocedure voor secundaire eindpunten

Add-on combinatietherapie
In een 52 weken durende, actief gecontroleerde, non-inferioriteitsstudie (met 52 en 104 weken durende periodes van verlenging) werd dapagliflozine geëvalueerd als add-on met metformine in vergelijking met een sulfonylureumderivaat (glipizide) als add-on met metformine bij patiënten met onvoldoende regulatie van de bloedsuikerspiegel (HbA1c > 6,5% en ≤ 10%). De resultaten toonden een vergelijkbare afname van de gemiddelde HbA1c-waarde ten opzichte van de baseline tot week 52, vergeleken met glipizide, hiermee werd non-inferioriteit aangetoond (tabel 3). In week 104 was de gecorrigeerde gemiddelde verandering in HbA1c ten opzichte van de baseline -0,32% voor dapagliflozine en -0,14% voor glipizide. Na 208 weken was de gecorrigeerde gemiddelde verandering in HbA1c ten opzichte van baseline respectievelijk -0,10% voor dapagliflozine en 0,20% voor glipizide. Na 52, 104 en 208 weken was bij een significant kleiner percentage patiënten in de groep die met dapagliflozine behandeld werd, minimaal één keer hypoglykemie waargenomen (3,5%, 4,3% en 5,0%, respectievelijk) ten opzichte van de groep die met glipizide behandeld werd (40,8%, 47,0% en 50,0%, respectievelijk). Het percentage proefpersonen dat nog deelnam aan de studie in week 104 en in week 208 was 56,2% en 39,7% voor de groep die werd behandeld met dapagliflozine en 50,0% en 34,6% voor de groep die werd behandeld met glipizide.

Tabel 3. Resultaten in week 52 (LOCF[a]) van een actief gecontroleerde studie ter vergelijking van dapagliflozine en 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 de baseline[c]	-0,52	-0,52
Verschil met glipizide + metformine[c]	0,00[d]	
(95%-BI)	(-0,11; 0,11)	
Lichaamsgewicht (kg)		
Baseline (gemiddelde)	88,44	87,60
Verandering ten opzichte van de baseline[c]	-3,22	1,44
Verschil met glipizide + metformine[c]	-4,65*	

(95%-BI)		(-5,14; -4,17)

[a] LOCF: Last observation carried forward
[b] Gerandomiseerde en behandelde patiënten met meting van de werkzaamheid bij de baseline en minimaal 1 meting na de baseline
[c] Least squares mean gecorrigeerd voor de baselinewaarde
[d] Non-inferieur aan glipizide + metformine
* p-waarde < 0,0001

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

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

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

	Add-on combinatie			
	Metformin[1]		**DPP4-remmer (sitagliptine[2]) ± metformine[1]**	
	Dapagliflozine 10 mg	**Placebo**	**Dapagliflozine 10 mg**	**Placebo**
N[b]	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Baseline (gemiddeld)	7,92	8,11	7,90	7,97
Verandering ten opzichte van de baseline[c]	-0,84	-0,30	-0,45	0,04

Verschil met placebo[c] (95%-BI)	-0,54* (-0,74; -0,34)		-0,48* (-0,62; -0,34)	
Proefpersonen (%) die HbA1c < 7% bereikten				
gecorrigeerd voor de baseline	40,6**	25,9		
Lichaamsgewicht (kg)				
Baseline (gemiddeld)	86,28	87,74	91,02	89,23
Verandering ten opzichte van de baseline[c]	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Verschil met placebo[c] (95%-BI)	-1,97* (-2,63; -1,31)		-1,89* (-2,37; -1,40)	

[1] Metformine ≥ 1.500 mg/dag;
[2] sitagliptine 100 mg/dag
[a] LOCF: Last observation (voorafgaand aan noodmedicatie bij patiënten die noodmedicatie gebruikten) carried forward
[b] Alle gerandomiseerde patiënten die tijdens de kortdurende dubbelblinde periode minimaal één dosis van het dubbelblinde studiegeneesmiddel genomen hebben
[c] Least squares mean gecorrigeerd voor de baselinewaarde
* p-waarde < 0,0001 versus placebo + oraal glucoseverlagend geneesmiddel
** p-waarde < 0,05 versus placebo + oraal glucoseverlagend geneesmiddel

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

	Add-on combinatie			
	Sulfonylureumderivaat (glimepiride[1])		**Sulfonylureumderivaat + metformine[2]**	
	Dapagliflozine 10 mg	**Placebo**	**Dapagliflozine 10 mg**	**Placebo**
N[a]	151	145	108	108
HbA1c (%)[b]				
Baseline (gemiddeld)	8,07	8,15	8,08	8,24
Verandering ten opzichte van de baseline[c]	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Verschil met placebo[c] (95%-BI)	-0,68* (-0,86; -0,51)		-0,69* (-0,89; -0,49)	
Proefpersonen (%) die HbA1c < 7% bereikten (LOCF)[d]				
gecorrigeerd voor de	31,7*	13,0	31,8*	11,1

baseline				
Lichaamsgewicht (kg) (LOCF)[d]				
Baseline (gemiddeld)	80,56	80,94	88,57	90,07
Verandering ten opzichte van de baseline[c]	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Verschil met placebo[c] (95%-BI)	-1,54* (-2,17; -0,92)		-2,07* (-2,79; -1,35)	

[1] glimepiride 4 mg/dag;
[2] Metformine (formuleringen met onmiddellijke of vertraagde afgifte) ≥ 1.500 mg/dag plus de maximaal getolereerde dosis, wat ten minste de helft van de maximale dosis van een sulfonylureumderivaat moet zijn, gedurende ten minste 8 weken voorafgaand aan inclusie.
[a] Gerandomiseerde en behandelde patiënten met een baseline- en ten minste 1 post-baselinemeting van de werkzaamheid.
[b] Kolom 1 en 2, HbA1c geanalyseerd met behulp van LOCF (zie voetnoot d); Kolom 3 en 4, HbA1c geanalyseerd met behulp van LRM (zie voetnoot e).
[c] Least squares mean gecorrigeerd voor de baselinewaarde
[d] LOCF: Last observation (voorafgaand aan noodmedicatie bij patiënten die noodmedicatie gebruikten) carried forward
[e] LRM: Longitudinal repeated measures-analyse
* p-waarde < 0,0001 versus placebo + ora(a)l(e) glucoseverlagend(e) geneesmiddel(en)

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

Parameter	**Dapagliflozine 10 mg + insuline ± orale glucoseverlagende geneesmiddelen[2]**	**Placebo + insuline ± orale glucoseverlagende geneesmiddelen[2]**
N[b]	194	193
HbA1c (%)		
Baseline (gemiddeld)	8,58	8,46
Verandering ten opzichte van de baseline[c]	-0,90	-0,30
Verschil met placebo[c] (95%-BI)	-0,60* (-0,74; -0,45)	
Lichaamsgewicht (kg)		
Baseline (gemiddeld)	94,63	94,21
Verandering ten opzichte van de baseline[c]	-1,67	0,02
Verschil met placebo[c] (95%-BI)	-1,68* (-2,19; -1,18)	

Gemiddelde dagelijkse dosis insuline (IU)[1]		
Baseline (gemiddeld)	77,96	73,96
Verandering ten opzichte van de baseline[c]	-1,16	5,08
Verschil met placebo[c] (95%-BI)	-6,23* (-8,84; -3,63)	
Patiënten (%) met een afname van de gemiddelde dagelijkse dosis insuline van ten minste 10%	19,7**	11,0

[a] LOCF: Last observation (vóór of op de dag van de eerste optitratie van insuline, indien nodig) carried forward
[b] Alle gerandomiseerde patiënten die tijdens de kortdurende dubbelblinde periode minimaal één dosis van het dubbelblinde studiegeneesmiddel genomen hebben
[c] Least squares mean gecorrigeerd voor de baselinewaarde en het gebruik van een oraal glucoseverlagend geneesmiddel
* p-waarde < 0,0001 versus placebo + insuline ± oraal glucoseverlagend geneesmiddel
** p-waarde < 0,05 versus placebo + insuline ± oraal glucoseverlagend geneesmiddel
[1] Optitratie van insulineregimes (waaronder kortwerkend, middellangwerkend en basaalinsuline) werd alleen toegestaan als de patiënten voldeden aan de vooraf bepaalde criteria voor de FPG (nuchtere plasmaglucose).
[2] Vijftig procent van de patiënten volgde een monotherapie met insuline bij baseline; 50% kreeg 1 of 2 orale glucoseverlagende geneesmiddel(en) naast insuline: van deze laatste groep kreeg 80% alleen metformine, 12% kreeg een behandeling met metformine plus een sulfonylureumderivaat en de rest kreeg andere orale glucoseverlagende geneesmiddelen

In combinatie met metformine in geneesmiddel-naïeve patiënten
In totaal hebben 1.236 geneesmiddel-naïeve patiënten met onvoldoende gereguleerde diabetes type 2 (HbA1c ≥ 7,5% en ≤ 12%) deelgenomen aan twee actief gecontroleerde studies van 24 weken om de werkzaamheid en veiligheid van dapagliflozine (5 mg of 10 mg) in combinatie met metformine in geneesmiddel-naïeve patiënten ten opzichte van behandeling met de individuele monocomponenten te evalueren.

Behandeling met 10 mg dapagliflozine in combinatie met metformine (tot 2000 mg per dag) leidde tot significante verbeteringen van HbA1c ten opzichte van de individuele componenten (zie tabel 7) en leidde tot grotere afnames in FPG (nuchtere plasmaglucose) (vergeleken met de individuele componenten) en in lichaamsgewicht (vergeleken met metformine).

Tabel 7. Resultaten na 24 weken (LOCF[a]) van een actief gecontroleerde studie met een combinatiebehandeling van dapagliflozine plus metformine in geneesmiddel-naïeve patiënten

Parameter	Dapagliflozine 10 mg + metformine	Dapagliflozine 10 mg	Metformine
N[b]	211[b]	219[b]	208[b]
HbA1c (%)			
Baseline (gemiddelde)	9,10	9,03	9,03

Verandering t.o.v. baseline[c]	-1,98	-1,45	-1,44
Verandering t.o.v. dapagliflozine[c]	-0,53*		
(95%-BI)	(-0,74; -0,32)		
Verandering t.o.v. metformine[c]	-0,54*	-0,01	
(95%-BI)	(-0,75; -0,33)	(-0,22; 0,20)	

[a] LOCF: last observation (voorafgaand aan noodmedicatie bij proefpersonen die noodmedicatie gebruikten) carried forward.
[b] Alle gerandomiseerde proefpersonen die gedurende de kortdurende dubbelblinde periode ten minste één dosis van het dubbelgeblindeerde studiegeneesmiddel genomen hebben.
[c] Least squares mean gecorrigeerd voor de baselinewaarde.
* p-waarde < 0,0001.

Combinatietherapie met exenatide met verlengde afgifte
In een dubbelblind, met actieve comparator gecontroleerd onderzoek van 28 weken werd de combinatie van dapagliflozine en exenatide (een GLP1-receptoragonist) met verlengde afgifte vergeleken met dapagliflozine alleen en exenatide met verlengde afgifte alleen in individuen met inadequate bloedglucoseregulatie bij het gebruik van metformine alleen (HbA1c ≥ 8% en ≤ 12%). Alle behandelgroepen hadden een afname van HbA1c ten opzichte van baseline. De gecombineerde behandeling van 10 mg dapagliflozine en exenatide met verlengde afgifte liet een superieure afname in HbA1c zien ten opzichte van baseline in vergelijking met dapagliflozine alleen en exenatide met verlengde afgifte alleen (zie tabel 8).

Tabel 8. Resultaten van een studie van 28 weken met dapagliflozine en exenatide met verlengde afgifte versus dapagliflozine alleen en exenatide met verlengde afgifte alleen, in combinatie met metformine (intent-to-treat-patiënten)

Parameter	**Dapagliflozine 10 mg QD + exenatide met verlengde afgifte 2 mg QW**	**Dapagliflozine 10 mg QD + Placebo QW**	**Exenatide met verlengde afgifte 2 mg QW + Placebo QD**
N	**228**	**230**	**227**
HbA1c (%)			
Baseline (gemiddelde)	9,29	9,25	9,26
Verandering t.o.v. baseline[a]	-1,98	-1,39	-1,60
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. baseline tussen combinatie en individueel geneesmiddel (95%-BI)		-0,59* (-0,84; -0,34)	-0,38** (-0,63; -0,13)

Proefpersonen (%) die HbA1c < 7% bereikten	44,7	19,1	26,9
Lichaamsgewicht (kg)			
Baseline (gemiddelde)	92,13	90,87	89,12
Verandering t.o.v. baseline[a]	-3,55	-2,22	-1,56
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. baseline tussen combinatie en individueel geneesmiddel (95%-BI)		-1,33* (-2,12; -0,55)	-2,00* (-2,79; -1,20)

QD=eenmaal per dag, QW=eenmaal per week, N=aantal patiënten, BI=betrouwbaarheidsinterval.
[a] Gecorrigeerde least squares means (LS Means) en behandelgroep verschil(len) in de verandering ten opzichte van baseline op week 28 zijn gemodelleerd met een 'mixed model with repeated measures' (MMRM) inclusief behandeling, regio, baseline HbA1c stratum (< 9,0% of ≥ 9,0%), week en behandeling per week interactie als fixed factors en baseline als een co-variant.
*p < 0,001, **p < 0,01.
P-waarden zijn allemaal gecorrigeerde p-waarden voor multipliciteit.
Analyses zijn exclusief metingen na rescue-behandeling en na vroegtijdige discontinuering van het studiegeneesmiddel.

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

Combinatietherapie van 10 mg dapagliflozine en exenatide met verlengde afgifte resulteerde in een significant grotere afname van FPG in week 28: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl), in vergelijking met -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) voor dapagliflozine alleen (p < 0,001) en -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) voor exenatide alleen (p < 0,001).

In een studie met diabetespatiënten met een eGFR ≥ 45 tot < 60 ml/min/1,73 m^2, toonde behandeling met dapagliflozine verlagingen in FPG in week 24 aan: -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) in vergelijking met -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) voor placebo (p=0,001).

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

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

Combinatietherapie van 10 mg dapagliflozine en exenatide met verlengde afgifte resulteerde in een significant grotere afname van het postprandiale glucosegehalte 2 uur na een maaltijd, in week 28 in vergelijking met elk van de twee geneesmiddelen alleen.

Lichaamsgewicht
Het gebruik van dapagliflozine 10 mg in combinatie met metformine, glimepiride, metformine plus een sulfonylureumderivaat, sitagliptine (met of zonder metformine) of insuline leidde tot een statistisch significante afname van het lichaamsgewicht na 24 weken (p <0,0001; tabellen 4 en 5). Deze effecten hielden aan in langer durende studies. Na 48 weken was het verschil voor dapagliflozine als add-on combinatie met sitagliptine (met of zonder metformine) ten opzichte van placebo -2,22 kg. Na 102 weken was het verschil voor dapagliflozine in combinatie met metformine ten opzichte van placebo, of in combinatie met insuline ten opzichte van placebo respectievelijk -2,14 kg en -2,88 kg.

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

De combinatie van 10 mg dapagliflozine en exenatide met verlengde afgifte liet een significant grotere afname van het gewicht zien ten opzichte van elk van de twee geneesmiddelen alleen (zie tabel 8).

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 plus metformine toonde een numerieke afname van het viscerale vetweefsel in vergelijking met placebo voor de behandeling met metformine in een substudie met MRI-scans.

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

Combinatietherapie van 10 mg dapagliflozine en exenatide met verlengde afgifte resulteerde in een significant grotere afname van systolische bloeddruk in week 28 (-4,3 mmHg) ten opzichte van dapagliflozine alleen (-1,8 mmHg, p < 0,05) en exenatide met verlengde afgifte alleen (-1,2 mmHg, p < 0,01).

Bij twee 12 weken durende, placebogecontroleerde studies werden in totaal 1.062 patiënten met

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

In een studie met diabetespatiënten met een eGFR ≥ 45 tot < 60 ml/min/1,73 m^2, toonde behandeling met dapagliflozine verlagingen in systolische bloeddruk (zittend) in week 24 aan: -4,8 mmHg in vergelijking met -1,7 mmHg voor placebo (p < 0,05).

Bloedglucoseregulatie bij patiënten met matige nierinsufficiëntie CKD 3A (eGFR ≥ 45 tot < 60 ml/min/1,73 m^2)
De werkzaamheid van dapagliflozine werd geëvalueerd in een studie met diabetespatiënten met een eGFR ≥ 45 tot < 60 ml/min/1,73 m^2 bij wie standaardzorg onvoldoende bloedglucoseregulatie tot stand bracht. Behandeling met dapagliflozine resulteerde in verlagingen in HbA1c en in lichaamsgewicht vergeleken met placebo (tabel 9).

Tabel 9. Resultaten in week 24 van een placebogecontroleerde studie met dapagliflozine bij diabetespatiënten met een eGFR ≥ 45 tot < 60 ml/min/1,73 m^2

	Dapagliflozine[a] 10 mg	**Placebo[a]**
N[b]	**159**	**161**
HbA1c (%)		
Baseline (gemiddelde)	8,35	8,03
Verandering t.o.v. baseline[b]	-0,37	-0,03
Verschil met placebo[b] (95%-BI)	-0,34* (-0,53; -0,15)	
Lichaamsgewicht (kg)		
Baseline (gemiddelde)	92,51	88,30
Verandering t.o.v. baseline[c]	-3,42	-2,02
Verschil in percentage verandering t.o.v. placebo[c] (95%-BI)	-1,43* (-2,15; -0,69)	

[a] Metformine of metforminehydrochloride waren onderdeel van de standaardzorg in 69,4% en 64,0% van de patiënten voor respectievelijk de dapagliflozine- en placebogroep.
[b] Least squares mean gecorrigeerd voor de baselinewaarde
[c] Afgeleid van least squares mean gecorrigeerd voor de baselinewaarde
*p <0,001

Patiënten met een baseline-HbA1c ≥ 9%

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

Pediatrische patiënten
Diabetes Mellitus type 2
In een klinische studie bij kinderen en jongeren in de leeftijd van 10-24 jaar met diabetes mellitus type 2 werden 39 patiënten gerandomiseerd naar dapagliflozine 10 mg en 33 naar placebo, als add-on met metformine, insuline of een combinatie van metformine en insuline. Op het moment van randomisatie was 74% van de patiënten jonger dan 18 jaar. De gecorrigeerde gemiddelde verandering van de HbA1c-waarde voor dapagliflozine van baseline tot week 24 was -0,75% (95%-BI -1,65; 0,15), ten opzichte van placebo. In de leeftijdsgroep tot 18 jaar was de gecorrigeerde gemiddelde verandering van de HbA1c-waarde voor dapagliflozine ten opzichte van placebo -0,59% (95%-BI -1,66; 0,48). In de leeftijdsgroep van 18 jaar en ouder was de gemiddelde verandering ten opzichte van baseline van de HbA1c-waarde -1,52% in de dapagliflozinegroep (n=9) en 0,17% in de placebogroep (n=6). De werkzaamheid en veiligheid waren vergelijkbaar met die werd waargenomen in de volwassen populatie die met dapagliflozine werd behandeld. Veiligheid en verdraagbaarheid werden verder bevestigd in een 28 weken durende veiligheidsverlenging van de studie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

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

Biotransformatie
Dapagliflozine wordt uitgebreid gemetaboliseerd, waarbij hoofdzakelijk dapagliflozine 3-O-glucuronide, een inactieve metaboliet, ontstaat. Dapagliflozine-3-O-glucuronide of andere metabolieten dragen niet

bij aan de glucoseverlagende effecten. De vorming van dapagliflozine 3-O-glucuronide wordt gemedieerd door UGT1A9, een enzym dat in de lever en nieren aanwezig is, en metabolisme gemedieerd door CYP was een weinig belangrijke klaringsroute bij de mens.

Eliminatie
De gemiddelde terminale plasmahalfwaardetijd ($t_{1/2}$) voor dapagliflozine was 12,9 uur na één enkele orale dosis van dapagliflozine 10 mg bij gezonde proefpersonen. De gemiddelde totale systemische klaring van intraveneus toegediend dapagliflozine was 207 ml/min. Dapagliflozine en de bijbehorende metabolieten worden in de eerste plaats uitgescheiden via de urine, waarbij minder dan 2% onveranderd dapagliflozine is. Na toediening van een dosis [^{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 glucose-uitscheiding in de urine gedurende 24 uur was in hoge mate afhankelijk van de nierfunctie en er werd 85, 52, 18 en 11 g glucose per dag uitgescheiden door patiënten met diabetes mellitus type 2 en respectievelijk een normale nierfunctie of milde, matige of ernstige nierinsufficiëntie. De uitwerking van hemodialyse op de blootstelling aan dapagliflozine is onbekend. Het effect van een verminderde nierfunctie op de systemische blootstelling is onderzocht in een populatiefarmacokinetisch model. Consistent met eerdere resultaten was de voorspelde AUC van het model hoger bij patiënten met chronische nierschade dan bij patiënten met een normale nierfunctie en was deze niet betekenisvol verschillend bij patiënten met chronische nierschade met of zonder diabetes mellitus type 2.

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

Ouderen (≥ 65 jaar)
Er is geen klinisch betekenisvolle toename van de blootstelling uitsluitend op grond van leeftijd bij patiënten tot en met 70 jaar. Echter, een verhoogde blootstelling wegens leeftijdsgerelateerde afname

van de nierfunctie kan worden verwacht. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om conclusies te trekken over blootstelling bij patiënten > 70 jaar oud.

Pediatrische patiënten
De farmacokinetiek en farmacodynamiek (glucosurie) bij kinderen in de leeftijd van 10-17 jaar met diabetes mellitus type 2 waren vergelijkbaar met die werden waargenomen bij volwassenen met diabetes mellitus type 2.

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 witte, zwarte of Aziatische ras.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en vruchtbaarheid. Tijdens 2-jaars carcinogeniciteitstudies induceerde dapagliflozine geen tumoren bij muizen of ratten, ongeacht de dosis.

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

waargenomen, werden niet volledig ongedaan gemaakt binnen de herstelperiode van ongeveer 1 maand.

In een afzonderlijke studie naar pre- en postnatale ontwikkeling werd dapagliflozine toegediend aan moederratten vanaf dag 6 van de dracht tot en met dag 21 na de geboorte en indirect aan de jongen *in utero* en tijdens het zogen. (Er werd een satellietstudie uitgevoerd om de blootstelling aan dapagliflozine in de melk en bij de jongen te evalueren.) Er werd een hogere incidentie of ernstgraad van verwijdingen van het nierbekken waargenomen bij volwassen jongen van behandelde wijfjes, maar alleen bij de hoogste bestudeerde dosis (de bijbehorende blootstellingen aan dapagliflozine van moeder en jongen waren respectievelijk 1.415 en 137 keer de menselijke waarden bij de maximaal aanbevolen dosis voor mensen). De bijkomende toxiciteit voor de ontwikkeling was beperkt tot dosisgerelateerde afnames van het lichaamsgewicht van de jongen en werd alleen waargenomen bij doses van ≥ 15 mg/kg/dag (de bijbehorende blootstellingen van jongen waren ≥ 29 keer de menselijke waarden bij de maximaal aanbevolen dosis voor mensen). De maternale toxiciteit kwam alleen tot uiting bij de hoogste bestudeerde dosis en was beperkt tot afnames, van voorbijgaande aard, in lichaamsgewicht en voedselinname bij de dosering. Het *No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL) voor ontwikkelingstoxiciteit, de laagste bestudeerde dosis, hangt samen met een veelvoud aan maternale systemische blootstelling die ongeveer 19 keer de menselijke waarde is bij de maximaal aanbevolen dosis voor mensen.

In aanvullende studies naar de ontwikkeling van het embryo/de foetus bij ratten en konijnen werd dapagliflozine toegediend met tussenpozen, die samenvielen met de belangrijkste periodes van orgaanvorming in elke soort. Bij konijnen werd bij geen enkele geteste dosis toxiciteit waargenomen, noch voor de moeder noch voor de ontwikkeling; de hoogste bestudeerde dosis gaat samen met een veelvoud aan systemische blootstellingen van ongeveer 1.191 keer de maximaal aanbevolen dosis voor mensen. Bij ratten was dapagliflozine noch embryolethaal noch teratogeen bij blootstelling aan maximaal 1.441 keer de maximaal aanbevolen dosis voor mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:
Microkristallijne cellulose
Lactose
Crospovidon
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Natriumstearylfumaraat

Filmomhulling:
Polyvinylalcohol

Macrogol
Titaniumdioxide (E171)
Talk
IJzeroxide geel (E172)
Natriumlaurylsulfaat

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 wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

OPA/Alu/PVC-Aluminium en OPA witte/PVC/Aclar-Aluminium blisterverpakkingen.
Verpakkingsgrootten van 14, 28 en 98 filmomhulde tabletten in kalender blisters.
Verpakkingsgrootten van 28x1, 30x1, 50x1, 90x1, 98x1 en 100x1 filmomhulde tabletten in geperforeerde eenheidsafleververpakkingen.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Duitsland

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

RVG 136478, filmomhulde tabletten 5 mg
RVG 136479, filmomhulde tabletten 10 mg

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 oktober 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST