SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dapagliflozine/Metformine Steden Pharma 5 mg/850 mg, filmomhulde tabletten
Dapagliflozine/Metformine Steden Pharma 5 mg/1000 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Dapagliflozine/Metformine Steden Pharma 5 mg/850 mg, filmomhulde tabletten
Elke tablet bevat dapagliflozinepropaandiolmonohydraat, overeenkomend met 5 mg dapagliflozine en 850 mg metforminehydrochloride.

Dapagliflozine/Metformine Steden Pharma 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)

Dapagliflozine/Metformine Steden Pharma 5 mg/850 mg, filmomhulde tabletten
Bruine, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten, aan beide zijden glad, ongeveer 9,7 mm × 20,4 mm groot.

Dapagliflozine/Metformine Steden Pharma 5 mg/1000 mg, filmomhulde tabletten
Gele, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten, met aan één zijde de ingedrukte opdruk "5/1000" en aan de andere zijde glad, ongeveer 10,6 mm × 21,6 mm groot.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dapagliflozine/Metformine Steden Pharma is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van type 2 diabetes mellitus 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 geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes bij patiënten van wie de bloedglucose onvoldoende wordt gereguleerd met metformine en deze andere geneesmiddelen;
- bij patiënten die al worden behandeld met de combinatie van dapagliflozine en metformine als afzonderlijke tabletten.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Volwassenen met een normale nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid [GFR] ≥ 90 ml/min)

De aanbevolen dosering is tweemaal daags één tablet. Iedere tablet bevat een vaste dosis dapagliflozine en metformine (zie rubriek 2).

Patiënten bij wie de bloedglucose onvoldoende wordt gereguleerd met een monotherapie van metformine of met een combinatietherapie van metformine en andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes
Patiënten van wie de bloedglucose onvoldoende wordt gereguleerd met alleen metformine of metformine in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes dienen een totale dagelijkse dosis Dapagliflozine/Metformine Steden Pharma 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 Dapagliflozine/Metformine Steden Pharma 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 Dapagliflozine/Metformine Steden Pharma 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
Voor aanvang van de behandeling met metformine-bevattende geneesmiddelen dient de 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.

De maximale dagelijkse dosering metformine dient bij voorkeur te worden verdeeld over 2-3 dagdoses. Factoren die het risico op lactaatacidose kunnen verhogen (zie rubriek 4.4) dienen beoordeeld te worden voordat initiatie met metformine bij patiënten met een GFR < 60 ml/min overwogen wordt.

Als er geen geschikte sterkte van Dapagliflozine/Metformine Steden Pharma beschikbaar is, dienen de individuele bestanddelen gebruikt te worden in plaats van de vaste dosiscombinatie.

Tabel 1. Dosering bij patiënten met nierinsuffiëntie

GFR ml/min	Metformine	Dapagliflozine
60-89	Maximale dagdosis is 3000 mg. Dosisverlaging kan overwogen worden bij een verslechterende nierfunctie.	Maximale dagdosis is 10 mg.
45-59	Maximale dagdosis is 2000 mg. De aanvangsdosis is maximaal de helft van de maximale dosis.	Maximale dagdosis is 10 mg.
30-44	Maximale dagdosis is 1000 mg. De aanvangsdosis is maximaal de helft van de maximale dosis.	Maximale dagdosis is 10 mg. De glucoseverlagende werkzaamheid van dapagliflozine is verminderd.

< 30	Metformine is gecontra-indiceerd.	Maximale dagdosis is 10 mg. 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 waarschijnlijk afwezig.

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).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van dapagliflozine plus metformine 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
Dapagliflozine/Metformine Steden Pharma dient tweemaal daags te worden gegeven bij de maaltijd om de gastro-intestinale bijwerkingen van metformine te verminderen.

4.3 Contra-indicaties

Dapagliflozine/Metformine Steden Pharma 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 4.2, 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

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 Dapagliflozine/Metformine Steden Pharma 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 niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen [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 Dapagliflozine/Metformine Steden Pharma 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.

Patiënten met een bekende of vermoede mitochondriale ziekte
Bij patiënten van wie bekend is dat ze een mitochondriale ziekte hebben, zoals het MELAS-syndroom (mitochondriale encefalomyopathie met lactaatacidose en beroerteachtige episodes) en van moederszijde geërfde diabetes en doofheid (*Maternally Inherited Diabetes and Deafness*, MIDD), wordt metformine niet aanbevolen vanwege het risico op exacerbatie van lactaatacidose en neurologische complicaties die kunnen leiden tot verergering van de ziekte.

Bij tekenen en symptomen die het MELAS-syndroom of MIDD doen vermoeden na inname van metformine, moet de behandeling met metformine onmiddellijk worden gestaakt en moet onmiddellijk een diagnostische evaluatie plaatsvinden.

Nierfunctie
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 rubriek 4.2, 5.1 en 5.2).

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 rubriek 4.2). Metformine is gecontra-indiceerd bij patiënten met een 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 mogelijkerwijs 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 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 bij wie een door dapagliflozine geïnduceerde bloeddrukdaling mogelijk risicovol is, zoals patiënten die behandeld worden met anti-hypertensiva en hypotensie in hun medische geschiedenis hebben en 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. 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
Er zijn zeldzame gevallen van diabetische ketoacidose (DKA), inclusief levensbedreigende en fatale gevallen, gemeld bij patiënten die behandeld werden met natrium/glucose-cotransporter-2-remmer (SGLT2-remmer), 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. 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 dit middel kan opnieuw worden gestart wanneer de ketonwaarden normaal zijn en 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 bétacelfunctiereserve (bijvoorbeeld patiënten met type 2 diabetes en een lage C-peptide of latente auto-immuun diabetes bij volwassenen (LADA) of patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis), patiënten met aandoeningen die leiden tot een beperkte voedselinname of ernstige dehydratatie, patiënten voor wie de insulinedosis is verlaagd en patiënten met een verhoogde insulinebehoefte als gevolg van een acute medische aandoening, chirurgie of alcoholmisbruik. SGLT2-remmers dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij deze patiënten.

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

De veiligheid en werkzaamheid van dapagliflozine plus metformine zijn niet vastgesteld bij patiënten met type 1 diabetes en Dapagliflozine/Metformine Steden Pharma dient niet gebruikt te worden voor de behandeling van deze patiënten. In type 1 diabetes mellitus studies is DKA gemeld met de frequentie vaak.

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/Metformine Steden Pharma 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 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 geneesmiddelen die een verandering van de nierfunctie kunnen veroorzaken zoals angiotensineconverterendenzymremmers (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).

Hartfalen
Er is beperkte ervaring met dapagliflozine in New York Heart Association (NYHA)-klasse IV.

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 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.

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. Dapagliflozine/Metformine Steden Pharma 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
Dapagliflozine/Metformine Steden Pharma 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 en 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.

Vitamine-B_{12}-afname/-deficiëntie
Metformine kan de serumspiegels van vitamine B_{12} verlagen. Het risico op lage vitamine-B_{12}-spiegels stijgt bij een toenemende dosis metformine, toenemende behandelingsduur en/of bij patiënten met risicofactoren waarvan bekend is dat ze vitamine-B_{12}-deficiëntie veroorzaken. Bij vermoeden van een vitamine-B_{12}-deficiëntie (zoals anemie of neuropathie) moeten de vitamine-B_{12}-serumspiegels worden gemonitord. Periodieke controle van vitamine B_{12} kan noodzakelijk zijn bij patiënten met risicofactoren voor vitamine-B_{12}-deficiëntie. De behandeling met metformine moet worden voortgezet zolang dit wordt verdragen en zolang het niet gecontra-indiceerd is en er moet een passende corrigerende behandeling voor vitamine-B_{12}-deficiëntie worden gegeven, in overeenstemming met de huidige klinische richtlijnen.

Natrium
Dapagliflozine/Metformine Steden Pharma bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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 Dapagliflozine/Metformine Steden Pharma. 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 insulinesecretie-bevorderende middelen
Insuline en insulinesecretie-bevorderende middelen, zoals sulfonylureumderivaten, veroorzaken hypoglykemie. Daarom kan een lagere dosis insuline of insulinesecretie-bevorderend 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
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. 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 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.

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. Gebruik van alternatieve methodes voor het monitoren van de bloedglucoseregulatie wordt geadviseerd.

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. Dapagliflozine/Metformine Steden Pharma 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
Glucocorticosteroïden (systemisch of locaal 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 insulinesecretie-bevorderende middelen
Insuline en insulinesecretie-bevorderende middelen, zoals sulfonylureumderivaten, veroorzaken hypoglykemie. Daarom kan een lagere dosis insuline of insulinesecretie-bevorderend 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 dapagliflozine plus metformine 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/Metformine Steden Pharma heeft 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

Dapagliflozine/Metformine Steden Pharma is bewezen bio-equivalent aan gelijktijdige toediening van dapagliflozine en metformine (zie rubriek 5.2). Er zijn geen therapeutische klinische studies uitgevoerd met dapagliflozine plus metformine tabletten.

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 13 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 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 (DECLARE, 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.

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 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 (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2. Bijwerkingen uit klinische studies met dapagliflozine en metformine (directe afgifte) en post-marketing gegevens [a].

Systeem/ Orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen		Vulvovaginitis, balanitis en gerelateerde genitale infecties[*,b,c] Urineweg-infectie[*,b,d]	Schimmel-infectie[**]		Necroti-serende fasciitis van het perineum (Fournier-gangreen)[b,j]
Voedings- en stofwisselings-stoornissen	Hypoglykemie (bij gebruik met SU of insuline)[b]	Vitamine-B_{12}-afname/ -deficiëntie[j,§]	Volume-depletie[**, b, e] Dorst	Diabetische ketoacidose [b,j,k]	Lactaatacidose
Zenuwstelselaan-doeningen		Smaakstoornis[§] Duizeligheid			
Maagdarmstelsel aandoeningen	Maagdarm-symptomen [h,§]		Obstipatie [**] Droge mond[**]		
Lever- en galaandoeningen					Leverfunctie-stoornissen[§] Hepatitis[§]
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Rash[l]			Urticaria[§] Erytheem[§] Pruritus[§]
Skeletspierstelsel- 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 hematocriet [g] Verlaagde nierklaring creatinine gedurende initiële behandeling[b] Dislipidemie[i]	Verhoogd bloed-creatinine gedurende initiële behandeling[**, b] Verhoogd bloedureum[**] Gewichts-afname[**]		

[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 (zie hieronder).
[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, uretritis, 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] 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.
[i] 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%.
[j] Zie rubriek 4.4.
[k] Gerapporteerd in de studie naar cardiovasculaire uitkomsten bij patiënten met diabetes type 2 (DECLARE). Frequentie is gebaseerd op jaarlijks percentage.
[l] Bijwerking werd door postmarketing surveillance geïdentificeerd. Rash omvat de volgende voorkeurstermen, weergegeven op volgorde van frequentie in klinische studies: rash, gegeneraliseerde rash, jeukende rash, vlekkerige rash, maculopapilaire 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%).
* Gerapporteerd bij ≥ 2% proefpersonen die met dapagliflozine 10 mg werden behandeld en ≥ 1% meer proefpersonen die met dapagliflozine 10 mg werden behandeld ten opzichte van placebo 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.
[§] Bijwerkingen en frequentie voor metformine zijn gebaseerd op informatie uit de Samenvatting van de productkenmerken van metformine, zoals beschikbaar in de Europese Unie.

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. Vergelijkbare waarnemingen zijn gedaan voor de combinatie van dapagliflozine plus metformine in geneesmiddel-naïeve patiënten.

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

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.

Bij dapagliflozine 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 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.

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.

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 ACEi/ARB. 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.

Diabetische ketoacidose
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).

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 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.

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.

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/1,73m^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.

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

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
Dapagliflozine/Metformine Steden Pharma combineert twee anti-hyperglykemische geneesmiddelen met een verschillend en complementair werkingsmechanisme om de glucoseregulatie te verbeteren bij patiënten met type 2 diabetes: dapagliflozine, een SGLT2-remmer en metforminehydrochloride, behorend tot de biguanides.

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

Remming van SGLT2 door dapagliflozine vermindert de reabsorptie van glucose uit het glomerulaire filtraat in de proximale niertubuli met een gelijktijdige afname van natriumreabsorptie, wat leidt tot uitscheiding van glucose via de urine en osmotische diurese. Daarom verhoogt dapagliflozine de afgifte van natrium aan de distale tubuli, wat de tubuloglomerulaire feedback verhoogt en de intraglomerulaire druk vermindert. Dit in combinatie met osmotische diurese leidt tot een afname van volumeoverbelasting, verlaagde bloeddruk en lagere pre- en afterload, wat gunstige effecten kan hebben op de cardiale remodelling, de diastolische functie en op het behouden van de nierfunctie. De cardiale en renale voordelen van dapagliflozine zijn niet uitsluitend afhankelijk van de bloedglucoseverlagende werking. Andere effecten omvatten een toename van hematocriet en afname van het lichaamsgewicht.

Dapagliflozine verbetert zowel de nuchtere als de postprandiale glucoseplasmaspiegels 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. 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 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 > 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 plasmaglucosewaarden. 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
Zowel verbetering van de bloedglucoseregulatie als reductie van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit is een integraal onderdeel van de behandeling van diabetes type 2.

Gelijktijdige toediening van dapagliflozine en metformine is onderzocht bij patiënten met type 2 diabetes, met onvoldoende bloedglucoseregulatie door middel van uitsluitend dieet en beweging, en bij patiënten met onvoldoende bloedglucoseregulatie met metformine alleen of in combinatie met een DPP-4- remmer (sitagliptine), een sulfonylureum of insuline. De behandeling met dapagliflozine plus

metformine resulteerde bij alle doseringen in klinisch relevante en statistisch significante verbeteringen in HbA1c en nuchtere plasmaglucose (fasting plasma glucose: FPG) ten opzichte van de controlegroep. Klinisch relevante glykemische effecten hielden aan in verlengingsperiodes tot 104 weken. Verlagingen 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.

In de DECLARE-studie, verlaagde dapagliflozine als adjuvans op standaardbehandeling cardiovasculaire en renale voorvallen bij patiënten met type 2 diabetes.

Bloedglucoseregulatie
Add-on combinatietherapie
Tijdens een 52 weken durende, actief gecontroleerde, non-inferioriteitsstudie (met verlengingsperiodes van 52 en 104 weken) werd dapagliflozine 10 mg geëvalueerd als add-on combinatietherapie met metformine, ten opzichte van een sulfonylureum (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 non-inferioriteit (tabel 3). 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 3. 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] Non-inferieur aan glipizide + metformine.
[*] p-waarde < 0,0001.

Dapagliflozine als add-on met alleen metformine, metformine in combinatie met sitagliptine, een sulfonylureum, 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 4, 5 en 6). 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 4).

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 4. Resultaten van (LOCF[a]) placebogecontroleerde studies tot 24 weken met dapagliflozine als add-on combinatietherapie met metformine of metformine plus sitagliptine.

	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**
N[c]	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
Verschil 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 (%) die HbA1c < 7% bereikten						
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.	-2,86	-0,89	-2,74	-0,86	-2,35	-0,47

baseline[d]	-1,97[*]	-1,88[***]	-1,87[*]
Verschil t.o.v. placebo[d] (95% BI)	(-2,63; -1,31)	(-2,52; -1,24)	(-2,61; -1,13)

Afkortingen: QD: eenmaal daags; BID: tweemaal daags.
[1]Metformine ≥ 1500 mg/dag.
[2]Sitagliptine 100 mg/dag.
[a]LOCF: Last observation (voorafgaand aan noodmedicatie bij proefpersonen die noodmedicatie gebruikten) carried forward.
[b]Placebogecontroleerde studie van 16 weken.
[c]Alle gerandomiseerde proefpersonen die gedurende de kortdurende dubbelblinde periode ten minste één dosis van het dubbelgeblindeerde studiegeneesmiddel genomen hebben.
[d]Gemiddelde kleinste kwadratenwaarde 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 5. Resultaten van een 24 weken durende, placebogecontroleerde studie met dapagliflozine als add-on combinatie met metformine plus een sulfonylureum

	Add-on combinatie	
	Sulfonylureum + 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)	
Proefpersonen (%) die HbA1c < 7% bereikten 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 sulfonylureum 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] HbA1c geanalyseerd met behulp van LRM (*Longitudinal repeated measures*-analyse).
[c] *Least squares mean* gecorrigeerd voor de baselinewaarde.
[*] p-waarde < 0,0001 versus placebo + ora(a)l(e) glucoseverlagend(e) geneesmiddel(en).

Tabel 6. 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 ± orale glucoseverlagende geneesmiddelen[2]	Placebo + insuline ± 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]	-0,60*	
(95% BI)	(-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]	-1,68*	
(95% BI)	(-2,19; -1,18)	
Gemiddelde dagelijkse insulinedosis (IE)[1]		
Baseline (gemiddelde)	77,96	73,96
Verandering t.o.v. baseline[c]	-1,16	5,08
Verschil t.o.v. placebo[c]	-6,23*	
(95% BI)	(-8,84; -3,63)	
Proefpersonen met een gemiddelde dagelijkse insulinedosisverlaging van ten minste 10% (%)	19,7**	11,0

[a] LOCF: 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 kwadratenwaarde, 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.

In combinatie met metformine in geneesmiddel-naïeve patiënten
In totaal hebben 1236 geneesmiddel-naïeve patiënten met onvoldoende gereguleerde type 2 diabetes (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 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 (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] (95% BI)	−0,53[*] (−0,74, −0,32)		
Verandering t.o.v. metformine[c] (95% BI)	−0,54[*] (−0,75, −0,33)	−0,01 (−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**
HbA_{1c} (%)			
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 losse actieve middelen (95% BI)		-0,59* (-0,84, -0,34)	-0,38** (-0,63, -0,13)
Patiënten (%) die HbA_{1c} < 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 losse actieve middelen (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 covariant.

*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

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 FPG (-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.

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 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.

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 een van beide middelen alleen.

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 4, 5 en 6). 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 non-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).

De combinatie van 10 mg dapagliflozine en exenatide met verlengde afgifte liet een significant grotere afname van het gewicht zien ten opzichte van één van beide middelen 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 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.

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, $p < 0,01$).

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.

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 ($p < 0,05$).

Patiënten met een baseline HbA1c ≥ 9%
In een vooraf gespecificeerde analyse van proefpersonen met een baseline HbA1c ≥ 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).

Bloedglucoseregulatie bij patiënten met matige nierinsufficiëntie CKD 3A (eGFR ≥ 45 tot < 60 ml/min/1,73 m2)
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 van 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
Percentage 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.

Cardiovasculaire en renale uitkomsten
DECLARE (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events; effect van dapagliflozine op cardiovasculaire voorvallen) was een internationale, multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studie die uitgevoerd werd om het effect van dapagliflozine op cardiovasculaire uitkomsten te bepalen in vergelijking met placebo als het werd toegevoegd aan de huidige achtergrondbehandeling. Alle patiënten hadden diabetes mellitus type 2 en ofwel minstens twee extra cardiovasculaire risicofactoren (leeftijd ≥ 55 jaar bij mannen of ≥ 60 jaar bij vrouwen en een of meer van de volgende risicofactoren: dyslipidemie, hypertensie of huidig tabaksgebruik) ofwel vastgestelde cardiovasculaire ziekte.

Van de 17.160 gerandomiseerde patiënten hadden 6.974 (40,6%) een vastgestelde cardiovasculaire ziekte en 10.186 (59,4%) geen vastgestelde cardiovasculaire ziekte. 8.582 patiënten werden gerandomiseerd naar dapagliflozine 10 mg en 8.578 naar placebo, en de mediane follow-uptijd bedroeg 4,2 jaar.

De gemiddelde leeftijd van de studiepopulatie was 63,9 jaar. 37,4% was vrouw. In totaal had 22,4% al ≤ 5 jaar diabetes; de gemiddelde diabetesduur was 11,9 jaar. De gemiddelde HbA1c was 8,3% en de gemiddelde BMI was 32,1 kg/m^2.
Bij baseline had 10,0% van de patiënten een voorgeschiedenis van hartfalen. De gemiddelde eGFR was 85,2 ml/min/1,73 m^2; 7,4% van de patiënten had een eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 en 30,3% van de patiënten had micro- of macroalbuminurie (verhouding albumine tot creatinine in urine [UACR, urine albumin to creatinine ratio] respectievelijk ≥ 30 tot ≤ 300 mg/g of > 300 mg/g).

De meeste patiënten (98%) gebruikten een of meer diabetesgeneesmiddelen op baseline, waaronder metformine (82%), insuline (41%) en een sulfonylureumderivaat (43%).

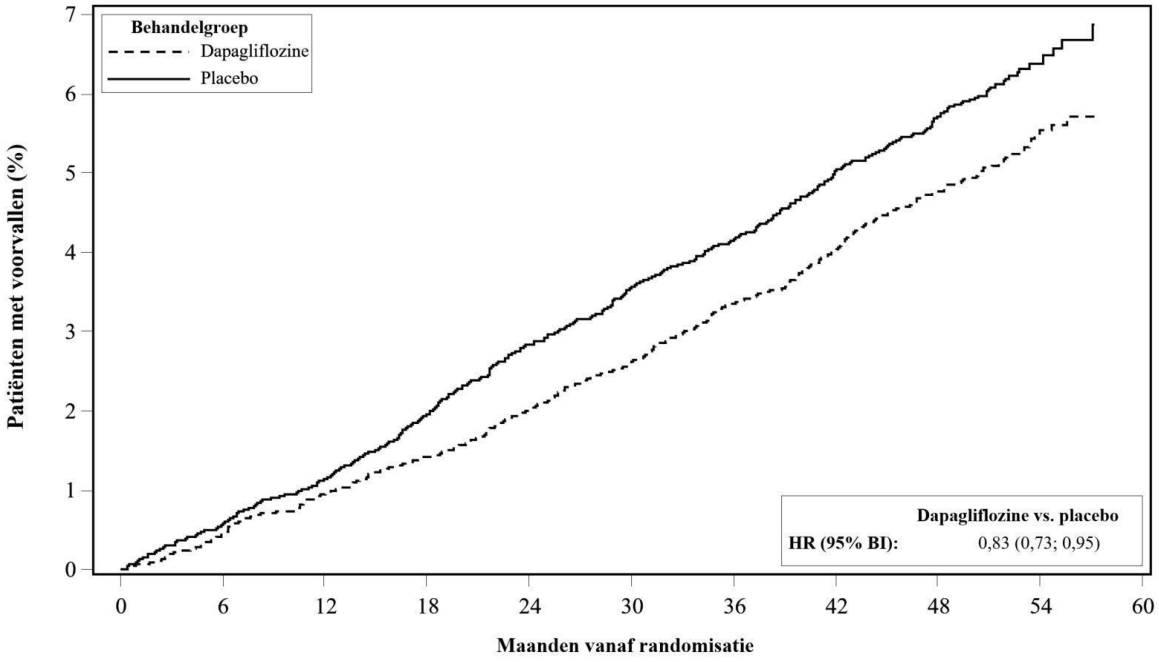
De primaire eindpunten waren de tijd tot het eerste voorval van het samengestelde eindpunt bestaande uit cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct of ischemische beroerte (MACE) en de tijd tot het eerste voorval van het samengestelde eindpunt bestaande uit hospitalisatie voor hartfalen of cardiovasculaire sterfte. De secundaire eindpunten waren een renaal samengesteld eindpunt en mortaliteit door alle oorzaken.

Ernstige cardiovasculaire bijwerkingen
Dapagliflozine 10 mg liet non-inferioriteit zien in vergelijking met placebo voor het samengestelde eindpunt van cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct of ischemische beroerte (eenzijdige p < 0,001).

Hartfalen of cardiovasculaire sterfte
Dapagliflozine 10 mg liet superioriteit zien in vergelijking met placebo in het voorkómen van het samengestelde eindpunt van hospitalisatie voor hartfalen of cardiovasculaire sterfte (figuur 1). Het verschil in behandeleffect was toe te schrijven aan hospitalisatie voor hartfalen. Er was geen verschil in cardiovasculaire sterfte (figuur 2).

Het behandelvoordeel van dapagliflozine vergeleken met placebo werd waargenomen bij patiënten met en zonder gediagnostiseerde cardiovasculaire ziekte, met en zonder hartfalen op baseline en was consistent in alle belangrijke subgroepen, inclusief leeftijd, geslacht, nierfunctie (eGFR) en regio.

Figuur 1: Tijd tot eerste optreden van hospitalisatie voor hartfalen of cardiovasculaire sterfte



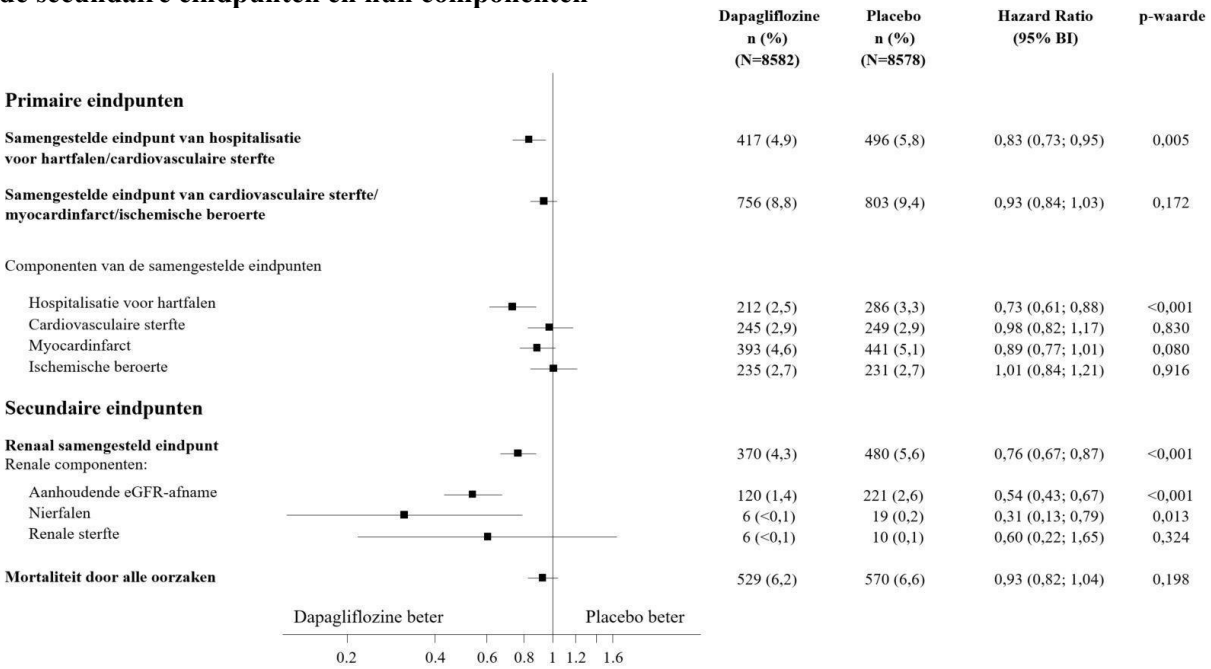
Aantal patiënten at risk

Dapagliflozine:	8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445	1626
Placebo:	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573

Patiënten at risk is het aantal patiënten dat risico loopt aan het begin van de periode.
HR=hazard ratio BI=betrouwbaarheidsinterval.

Resultaten voor de primaire en secundaire eindpunten zijn weergegeven in figuur 2. Superioriteit van dapagliflozine in vergelijking met placebo is niet aangetoond voor MACE (p = 0,172). Het renaal samengesteld eindpunt en mortaliteit door alle oorzaken werden daarom niet getest als onderdeel van de bevestigende testprocedure.

Figuur 2: Behandeleffecten voor de primaire samengestelde eindpunten en hun componenten, en de secundaire eindpunten en hun componenten



Renaal samengesteld eindpunt gedefinieerd als: aanhoudende bevestigde ≥ 40% afname in eGFR tot eGFR <60 ml/min/1,73 m^2 en/of nierfalen (dialyse ≥ 90 dagen of niertransplantatie, aanhoudende bevestigde eGFR < 15 ml/min/1,73 m^2) en/of renale of cardiovasculaire sterfte.
p-waarden zijn tweezijdig. p-waarden voor de secundaire eindpunten en voor individuele componenten zijn nominaal. Tijd tot eerste voorval werd geanalyseerd in een Cox proportional hazards-model. Het aantal eerste voorvallen voor de individuele componenten is de daadwerkelijke aantallen van eerste voorvallen voor elke component en dit aantal komt niet overeen met het aantal voorvallen in het samengestelde eindpunt.
BI = betrouwbaarheidsinterval.

Nefropathie
Dapagliflozine verminderde de incidentie van voorvallen van het samengestelde eindpunt van bevestigde aanhoudende eGFR-afname, nierfalen, renale of cardiovasculaire sterfte. Het verschil tussen de groepen was het gevolg van afnames in voorvallen van de renale componenten: aanhoudende eGFR-afname, nierfalen en renale sterfte (figuur 2).

De hazard ratio voor tijd tot nefropathie (aanhoudende eGFR-afname, nierfalen en renale sterfte) was 0,53 (95% BI 0,43; 0,66) voor dapagliflozine versus placebo.

Daarnaast verminderde dapagliflozine het ontstaan van aanhoudende albuminurie (hazard ratio 0,79 [95% BI 0,72; 0,87]) en leidde het tot grotere regressie van macroalbuminurie (hazard ratio 1,82 [95% BI 1,51; 2,20]) vergeleken met 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 op 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 op 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 op overall sterfte: 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 op myocardinfarct: metformine 11 voorvallen/1000 patiëntjaren, alleen dieet 18 voorvallen/1000 patiëntjaren (p=0,01).

Pediatrische patiënten
Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting van de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met dapagliflozine plus metformine in alle subgroepen van pediatrische patiënten met type 2 diabetes mellitus (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De Dapagliflozine/Metformine Steden Pharma–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.

Pediatrische patiënten
Er is geen onderzoek verricht naar de farmacokinetiek in de pediatrische 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 glucose-uitscheiding in de urine gedurende 24 uur was in hoge mate afhankelijk van de nierfunctie en er werd 85, 52, 18 en 11 g glucose per dag uitgescheiden door patiënten met diabetes mellitus type 2 en respectievelijk een normale nierfunctie of milde, matige of ernstige nierinsufficiëntie. De uitwerking van hemodialyse op de blootstelling aan dapagliflozine is onbekend.

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

Ouderen (≥ 65 jaar)
Er is geen klinisch betekenisvolle toename van de blootstelling uitsluitend op grond van leeftijd bij patiënten tot en met 70 jaar. Echter, een verhoogde blootstelling wegens leeftijdsgerelateerde afname van de nierfunctie kan worden verwacht. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om conclusies te trekken over blootstelling bij patiënten > 70 jaar oud.

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 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.

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 erytrocyten. De piekconcentratie in het bloed is lager dan in het plasma en verschijnt ongeveer op hetzelfde moment. De erytrocyten 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 Dapagliflozine/Metformine Steden Pharma.

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 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 ernst 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 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
Microkristallijne cellulose (type 101)
Croscarmellosenatrium
Copovidon K25-31
Magnesiumstearaat

Filmomhulling
Dapagliflozine/Metformine Steden Pharma 5 mg/850 mg, filmomhulde tabletten
Polyvinylalcohol
Titaandioxide (E171)
Macrogol (type 3350)
Talk
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)

Dapagliflozine/Metformine Steden Pharma 5 mg/1000 mg, filmomhulde tabletten
Polyvinylalcohol
Titaandioxide (E171)
Macrogol (type 3350)
Talk
Geel ijzeroxide (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.

Verpakkingsformaten
7, 10, 14, 28, 30, 56, 60 en 90 filmomhulde tabletten.
10 filmomhulde tabletten {Zon/Maan-symbool}
7, 14 filmomhulde tabletten: Maandag, Dinsdag, Woensdag, Donderdag, Vrijdag, Zaterdag, Zondag {Zon/Maan-symbool}
60×1 filmomhulde tabletten in geperforeerde eenheidsdosis blisterverpakkingen.
Multipack met 196 (2 verpakkingen van 98) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Steden Pharma B.V.
Galileiweg 8
2333 BD Leiden
Nederland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 136935 Dapagliflozine/Metformine Steden Pharma 5 mg/850 mg, filmomhulde tabletten
RVG 136936 Dapagliflozine/Metformine Steden Pharma 5 mg/1000 mg, filmomhulde tabletten

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 oktober 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST