

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dibaglep 100 mg/10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg sitagliptine (onder de vorm van sitagliptinehydrochloride-monohydraat) en 10 mg dapagliflozine (onder de vorm van amorfe dapagliflozinebase).

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 91 mg lactose (onder de vorm van lactosemonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Lichtbruine, ronde, filmomhulde tablet met aan één zijde de inscriptie "101" en een diameter van 9,9 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dibaglep, een vaste dosiscombinatie van sitagliptine en dapagliflozine, is geïndiceerd als aanvulling op een dieet en lichaamsbeweging voor gebruik bij volwassen patiënten van 18 jaar en ouder met type 2 diabetes mellitus:

- voor het verbeteren van de glykemische controle wanneer metformine en sitagliptine geen adequate glykemische controle bieden,
- wanneer zij al worden behandeld met de vrije combinatie van sitagliptine en dapagliflozine, gelijktijdig gegeven in dezelfde dosering als in de vaste dosiscombinatie, maar als afzonderlijke producten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering van Dibaglep is één tablet eenmaal per dag.

Gemiste dosis

Als een dosis wordt gemist en het langer dan 12 uur duurt tot de volgende dosis, dient de gemiste dosis alsnog te worden ingenomen. Als een dosis wordt gemist en het minder dan 12 uur duurt tot de volgende dosis, dient de gemiste dosis te worden overgeslagen en dient de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip te worden ingenomen.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

Omdat de dosering van sitagliptine moet worden aangepast bij patiënten met nierinsufficiëntie, wordt aanbevolen de nierfunctie te beoordelen vóór de aanvang van de behandeling met Dibaglep en daarna periodiek.

Voor patiënten met lichte nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratiesnelheid [GFR] ≥ 60 tot < 90 ml/min) of patiënten met matige nierinsufficiëntie (GFR ≥ 45 tot < 60 ml/min) is geen dosisaanpassing nodig.

Dibaglep mag niet worden gebruikt bij patiënten met een glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) die aanhoudend < 45 ml/min is, of bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie (ESRD).

Leverinsufficiëntie

Voor patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie is geen aanpassing van de dosis nodig.

Dibaglep mag niet worden gebruikt bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van leeftijd (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Dibaglep wordt eenmaal daags oraal ingenomen.

Om een nauwkeurige dosering te garanderen en een onaangename smaak te voorkomen, moeten de filmomhulde tabletten in hun geheel worden doorgeslikt en kunnen ze met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Dibaglep mag niet worden gebruikt bij patiënten met diabetes type 1 of voor de behandeling van diabetische ketoacidose (zie 'Diabetische ketoacidose').

Acute pancreatitis

Het gebruik van DPP-4-remmers wordt in verband gebracht met een risico op het ontwikkelen van acute pancreatitis. Patiënten moeten worden geïnformeerd over het kenmerkende symptoom van acute pancreatitis: aanhoudende, ernstige buikpijn. Na

stopzetting van dit geneesmiddel (al dan niet in combinatie met ondersteunende behandeling) is genezing van pancreatitis waargenomen, maar er zijn zeer zeldzame gevallen van necrotiserende of hemorragische pancreatitis en/of overlijden gemeld. Indien er een vermoeden bestaat van pancreatitis, dient de behandeling met dit geneesmiddel en andere mogelijk verdachte geneesmiddelen te worden stopgezet. Indien acute pancreatitis wordt bevestigd, mag de behandeling niet opnieuw worden gestart. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis.

Hypoglykemie bij gebruik in combinatie met andere antihyperglykemische geneesmiddelen

In klinische studies met sitagliptine als monotherapie en als onderdeel van een combinatietherapie met geneesmiddelen waarvan niet bekend is dat ze hypoglykemie veroorzaken (d.w.z. metformine en/of een PPAR γ -agonist), waren de percentages hypoglykemie die met sitagliptine werden gemeld vergelijkbaar met de percentages bij patiënten die placebo gebruikten. Hypoglykemie is waargenomen bij gebruik van sitagliptine in combinatie met insuline of een sulfonyleureumderivaat. Om het risico op hypoglykemie te verminderen, kan daarom een lagere dosis sulfonyleureumderivaat of insuline worden overwogen.

Nierinsufficiëntie

Dibaglep mag niet worden gebruikt bij patiënten met een glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) die aanhoudend < 45 ml/min is, of bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie (ESRD).

De glucoseverlagende werking van dapagliflozine is afhankelijk van de nierfunctie en is verminderd bij patiënten met een GFR < 45 ml/min en waarschijnlijk afwezig bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2, 5.1 en 5.2). In één studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en matige nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min) had een groter percentage van de met dapagliflozine behandelde patiënten bijwerkingen in de vorm van een stijging van creatinine, fosfor, parathyroïd hormoon (PTH) en hypotensie, in vergelijking met placebo.

Overgevoeligheidsreacties

Er zijn postmarketingmeldingen gedaan van ernstige overgevoeligheidsreacties bij patiënten die met sitagliptine werden behandeld. Tot deze reacties behoren anafylaxie, angio-oedeem en exfoliatieve huidaandoeningen, waaronder het syndroom van Stevens-Johnson. Deze reacties traden op binnen de eerste 3 maanden na aanvang van de behandeling, waarbij sommige meldingen plaatsvonden na de eerste dosis. Indien er een vermoeden bestaat van een overgevoeligheidsreactie, dient het gebruik van Dibaglep te worden stopgezet. Er moeten andere mogelijke oorzaken voor de gebeurtenis worden beoordeeld en er moet een alternatieve behandeling voor diabetes worden gestart (zie rubriek 4.8)

Bulleus pemfigoïd

Er zijn postmarketingmeldingen gedaan van bulleus pemfigoïd bij patiënten die DPP-4-remmers gebruiken, waaronder sitagliptine. Als bulleus pemfigoïd wordt vermoed, dient de behandeling met Dibaglep te worden stopgezet.

Leverinsufficiëntie

Dibaglep mag niet worden gebruikt bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Gebruik bij patiënten met risico op volumedepletie en/of hypotensie

Vanwege het werkingsmechanisme van dapagliflozine verhoogt dit geneesmiddel de diurese, wat kan leiden tot een lichte daling van de bloeddruk, zoals waargenomen

in klinische studies (zie rubriek 5.1). Dit kan meer uitgesproken zijn bij patiënten met zeer hoge bloedglucoseconcentraties.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten waarbij een door dapagliflozine geïnduceerde bloeddrukdaling mogelijk risicovol is, zoals patiënten die behandeld worden met anti-hypertensiva en in het verleden hypotensie hebben ervaren, of bij oudere patiënten.

In geval van bijkomende aandoeningen die kunnen leiden tot volumedepletie (bijv. gastro-intestinale aandoeningen), wordt zorgvuldige controle van de volumestatus (bijv. lichamelijk onderzoek, bloeddrukmetingen, laboratoriumtests, waaronder hematocriet en elektrolyten) aanbevolen. Bij patiënten die volumedepletie ontwikkelen, wordt aanbevolen de behandeling met dit geneesmiddel tijdelijk te onderbreken totdat de depletie is gecorrigeerd (zie rubriek 4.8).

Diabetische ketoacidose

Er zijn zeldzame gevallen van diabetische ketoacidose (DKA) gemeld, waaronder levensbedreigende en fatale gevallen, bij patiënten die werden behandeld met SGLT 2-remmers, waaronder dapagliflozine. In een aantal gevallen was het ziektebeeld atypisch, met slechts matig verhoogde bloedglucosewaarden, onder 14 mmol/l (250 mg/dl).

Het risico op DKA moet worden overwogen bij niet-specifieke symptomen zoals misselijkheid, braken, anorexia, buikpijn, overmatige dorst, ademhalingsmoeilijkheden, verwardheid, ongewone vermoeidheid of slaperigheid. Patiënten moeten onmiddellijk worden onderzocht op ketoacidose als deze symptomen optreden, ongeacht de bloedglucosespiegel.

Bij patiënten bij wie DKA wordt vermoed of gediagnosticeerd, moet dit geneesmiddel onmiddellijk worden stopgezet.

De behandeling moet worden onderbroken bij patiënten die in het ziekenhuis worden opgenomen voor grote chirurgische ingrepen of acute ernstige medische aandoeningen. Bij deze patiënten wordt monitoring van ketonen aanbevolen. Het meten van het ketonengehalte in het bloed heeft de voorkeur boven het meten in de urine. De behandeling met dit geneesmiddel kan worden hervat wanneer de ketonenwaarden normaal zijn en de toestand van de patiënt is gestabiliseerd.

Voordat de behandeling met dit geneesmiddel wordt gestart, dient rekening te worden gehouden met factoren in de voorgeschiedenis van de patiënt die kunnen predisponeren voor ketoacidose.

Patiënten die mogelijk een hoger risico op DKA lopen, zijn onder meer patiënten met een lage bèta-celfunctiereserve (bijv. type 2-diabetespatiënten met een laag C-peptide of latente auto-immuundiabetes bij volwassenen (LADA) of patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis), patiënten met aandoeningen die leiden tot beperkte voedselinname of ernstige uitdroging, patiënten bij wie de insulinedoses worden verlaagd en patiënten met een verhoogde insulinebehoefte als gevolg van een acute medische aandoening, een operatie of alcoholmisbruik. Bij deze patiënten moeten SGLT2-remmers met voorzichtigheid worden gebruikt.

Het hervatten van de behandeling met SGLT2-remmers bij patiënten die tijdens de behandeling met SGLT2-remmers een DKA hebben gehad, wordt niet aanbevolen, tenzij er een andere duidelijke uitlokkende factor wordt vastgesteld en verholpen.

De veiligheid en werkzaamheid van de vaste dosiscombinatie sitagliptine/dapagliflozine bij patiënten met diabetes type 1 zijn niet vastgesteld en het mag niet worden gebruikt voor de behandeling van patiënten met diabetes type 1. In studies naar diabetes mellitus type 1 met dapagliflozine werd DKA vaak gemeld.

Necrotiserende fasciitis van het perineum (fourniergangreen)

Er zijn postmarketinggevallen gemeld van necrotiserende fasciitis van het perineum (ook bekend alsourniergangreen) bij vrouwelijke en mannelijke patiënten die SGLT2-remmers gebruiken (zie rubriek 4.8). Dit is een zeldzame maar ernstige en potentieel levensbedreigende aandoening die een dringende chirurgische ingreep en antibioticabehandeling vereist.

Patiënten moeten worden geadviseerd om medische hulp in te roepen als ze een combinatie van symptomen van pijn, gevoeligheid, erytheem of zwelling in het genitale of perineale gebied ervaren, in combinatie met koorts of malaise. Houd er rekening mee dat een urogenitale infectie of een perineaal abces vooraf kan gaan aan necrotiserende fasciitis. Indien er een vermoeden bestaat vanourniergangreen, dient Dabaglep te worden stopgezet en dient er onmiddellijk een behandeling (inclusief antibiotica en chirurgisch debridement) te worden gestart.

Infectie van de urinewegen

Glucose-uitscheiding via de urine kan gepaard gaan met een verhoogd risico op urineweginfecties; daarom moet worden overwogen om de behandeling met dit geneesmiddel tijdelijk te staken bij de behandeling van pyelonefritis of urosepsis.

Ouderen (≥ 65 jaar)

Oudere patiënten kunnen een verhoogd risico hebben op volumedepletie en hebben een grotere kans om behandeld te worden met diuretica.

Oudere patiënten hebben een grotere kans op een verminderde nierfunctie en/of een grotere kans om behandeld te worden met bloeddrukverlagende middelen die een verandering van de nierfunctie kunnen veroorzaken, zoals angiotensineconverterende enzymremmers (ACE remmers) en angiotensine II receptorblokkers (ARB's). Ten aanzien van de nierfunctie gelden voor ouderen dezelfde aanbevelingen als voor alle andere patiënten (zie rubriek 4.2, 4.4, 4,8 en 5.1).

Hartfalen

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

Infiltratieve cardiomyopathie

Het gebruik van dapagliflozine is niet onderzocht bij patiënten met infiltratieve cardiomyopathie.

Verhoogde hematocriet

Bij behandeling met dapagliflozine is een verhoogde hematocriet waargenomen (zie rubriek 4.8). Patiënten met een uitgesproken verhoging van het hematocriet moeten worden gecontroleerd en onderzocht op onderliggende hematologische aandoeningen.

Amputaties van onderste ledematen

Een toename van het aantal gevallen van amputatie van de onderste ledematen (voornamelijk van de teen) is waargenomen in lopende klinische langetermijnstudies bij diabetes mellitus type 2 met SGLT2 remmers. Het is niet bekend of hier sprake is van een klasse-effect. Het is belangrijk om patiënten met diabetes te begeleiden bij routinematige preventieve voetverzorging.

Urine laboratoriumonderzoeken

Vanwege het werkingsmechanisme van dapagliflozine zullen patiënten die dit geneesmiddel gebruiken positief testen op glucose in hun urine.

Lactose

Dibaglep filmomhulde tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Natriumgehalte

Dibaglep bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet; dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Diuretica

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

Insuline en insulinesecretie bevorderende middelen

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

Farmacokinetische interacties

Er is geen farmacokinetische interactie tussen dapagliflozine en sitagliptine aangetoond bij gezonde proefpersonen na eenmalige gelijktijdige toediening van dapagliflozine en sitagliptine.

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken naar geneesmiddelinteracties met Dibaglep uitgevoerd; dergelijke onderzoeken zijn echter wel uitgevoerd met de individuele werkzame stoffen, sitagliptine en dapagliflozine.

Sitagliptine

In vitro studies hebben aangetoond dat CYP3A4 het belangrijkste enzym is dat verantwoordelijk is voor de beperkte metabolisatie van sitagliptine, met een bijdrage van CYP2C8.

Dapagliflozine

De metabolisatie van dapagliflozine vindt voornamelijk plaats via glucuronideconjugatie, gemedieerd door UDP-glucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9).

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

Effecten van andere geneesmiddelen op sitagliptine

Uit de hieronder beschreven klinische gegevens blijkt dat het risico op klinisch relevante interacties door gelijktijdig toegediende geneesmiddelen laag is.

In vitro studies hebben aangetoond dat CYP3A4 het belangrijkste enzym is dat verantwoordelijk is voor de beperkte metabolisatie van sitagliptine, met een bijdrage van CYP2C8. Bij patiënten met een normale nierfunctie speelt het metabolisme, inclusief via CYP3A4, slechts een kleine rol bij de klaring van sitagliptine. Metabolisme kan een belangrijkere rol spelen bij de eliminatie van sitagliptine bij ernstige nierinsufficiëntie of ESRD. Om deze reden is het mogelijk dat krachtige CYP3A4-remmers (zoals ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromycine) de farmacokinetiek van sitagliptine bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of ESRD kunnen veranderen. Het effect van krachtige CYP3A4-remmers bij nierinsufficiëntie is niet onderzocht in een klinische studie.

In vitro transportstudies hebben aangetoond dat sitagliptine een substraat is voor p-glycoproteïne en organische aniontransporter-3 (OAT3). Het door OAT3 gemedieerde transport van sitagliptine werd *in vitro* geremd door probenecide, hoewel het risico op klinisch significante interacties als laag wordt beschouwd. Gelijktijdige toediening van OAT3-remmers is niet *in vivo* geëvalueerd.

Metformine: Gelijktijdige toediening van meerdere tweemaal daagse doses van 1000 mg metformine met 50 mg sitagliptine had geen significante invloed op de farmacokinetiek van sitagliptine bij patiënten met diabetes type 2.

Ciclosporine: Er is een studie uitgevoerd om het effect van ciclosporine, een krachtige remmer van p-glycoproteïne, op de farmacokinetiek van sitagliptine te beoordelen. Gelijktijdige toediening van een enkele orale dosis van 100 mg sitagliptine en een enkele orale dosis van 600 mg ciclosporine verhoogde de AUC en C_{max} van sitagliptine met respectievelijk ongeveer 29% en 68%. Deze veranderingen in de farmacokinetiek van sitagliptine werden niet als klinisch significant beschouwd. De nierklaring van sitagliptine werd niet significant gewijzigd. Daarom worden er geen significante interacties verwacht met andere p-glycoproteïneremmers.

Effect van andere geneesmiddelen op dapagliflozine

Interactiestudies uitgevoerd bij gezonde proefpersonen, waarbij voornamelijk een enkelvoudige dosering werd gebruikt, suggereren dat de farmacokinetiek van dapagliflozine niet wordt beïnvloed door metformine, pioglitazon, glimepiride, voglibose, hydrochloorthiazide, bumetanide, valsartan of simvastatine.

Na gelijktijdige toediening van dapagliflozine met rifampicine (een inductor van verschillende actieve transporteiwitten en geneesmiddelmetaboliserende enzymen) werd een afname van 22% in de systemische blootstelling (AUC) aan dapagliflozine waargenomen, maar zonder klinisch significant effect op de 24-uurs glucose-uitscheiding in de urine. Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. Er wordt geen klinisch relevant effect met andere inductoren (bijv. carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital) verwacht.

Na gelijktijdige toediening van dapagliflozine met mefenaminezuur (een remmer van UGT1A9) werd een toename van 55% in de systemische blootstelling aan dapagliflozine waargenomen, maar zonder klinisch significant effect op de 24-uurs glucose-uitscheiding in de urine. Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen.

Effecten van sitagliptine op andere geneesmiddelen

Digoxine: Sitagliptine had een klein effect op de plasmaconcentraties van digoxine. Na dagelijkse toediening van 0,25 mg digoxine gelijktijdig met 100 mg sitagliptine gedurende 10 dagen, nam de plasma-AUC van digoxine gemiddeld met 11% toe en de plasma C_{max} gemiddeld met 18%. Er wordt geen dosisaanpassing van digoxine aanbevolen. Patiënten met een risico op digoxinetoxiciteit dienen echter hierop te worden gecontroleerd wanneer sitagliptine en digoxine gelijktijdig worden toegediend.

In vitro gegevens suggereren dat sitagliptine de CYP450-iso-enzymen niet remt of induceert. In klinische studies veranderde sitagliptine de farmacokinetiek van metformine, glyburide, simvastatine, rosiglitazon, warfarine of orale anticonceptiva niet significant, wat *in vivo* bewijs leverde voor een lage neiging tot het veroorzaken van interacties met substraten van CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 en organische kationtransporters (OCT). Sitagliptine kan *in vivo* een milde remmer van p-glycoproteïne zijn.

Effect van dapagliflozine op andere geneesmiddelen

Dapagliflozine kan de renale lithiumuitscheiding verhogen, waardoor het lithiumgehalte in het bloed kan dalen. De serumconcentratie van lithium moet vaker worden gecontroleerd na het starten met dapagliflozine en na dosiswijzigingen. Verwijs de patiënt door naar de arts die lithium heeft voorgeschreven om de serumconcentratie van lithium te controleren.

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

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

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

Pediatrie patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van sitagliptine en dapagliflozine bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek met sitagliptine is reproductietoxiciteit gebleken bij hoge doses (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico bij de mens is onbekend. Studies met dapagliflozine bij ratten hebben toxiciteit aangetoond voor de zich ontwikkelende nieren in de periode die overeenkomt met het tweede en derde trimester van de zwangerschap bij de mens (zie rubriek 5.3). Vanwege een gebrek aan gegevens bij de mens wordt het gebruik van Dibaglep tijdens de zwangerschap niet aanbevolen.

Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met Dibaglep te worden stopgezet.

Borstvoeding

Het is niet bekend of sitagliptine en dapagliflozine en/of de metabolieten ervan in de moedermelk worden uitgescheiden. Uit dieronderzoek is gebleken dat sitagliptine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat dapagliflozine/metabolieten in de melk worden uitgescheiden, evenals farmacologisch gemedieerde effecten bij zogende nakomelingen (zie rubriek 5.3). Een risico voor de pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Dibaglep mag niet worden gebruikt tijdens borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Het effect van sitagliptine en dapagliflozine op de vruchtbaarheid bij de mens is niet onderzocht. Uit dieronderzoek is niet gebleken dat de behandeling met sitagliptine of dapagliflozine een effect heeft op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid.

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

Dibaglep heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines dient men er toch rekening mee te houden dat er bij het gebruik van sitagliptine melding is gedaan van duizeligheid en slaperigheid. Bovendien moeten patiënten worden gewaarschuwd voor het risico op hypoglykemie bij gebruik ervan in combinatie met een sulfonyleureumderivaat of insuline.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Sitagliptine/dapagliflozine-combinatie

Er is aangetoond dat Dibaglep bio-equivalent is met gelijktijdig toegediende sitagliptine en dapagliflozine (zie rubriek 2.5.2). Er zijn geen therapeutische klinische onderzoeken uitgevoerd met Dibaglep filmomhulde tabletten.

Sitagliptine: Er zijn ernstige bijwerkingen gemeld, waaronder pancreatitis en overgevoelheidsreacties. Hypoglykemie is gemeld in combinatie met sulfonyleureumderivaten (4,7%-13,8%) en insuline (9,6%) (zie rubriek 4.4).

Dapagliflozine: In de klinische studies naar diabetes type 2 zijn meer dan 15.000 patiënten behandeld met dapagliflozine.

De primaire beoordeling van de 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 van dapagliflozine bij diabetes mellitus type 2 (DECLARE-onderzoek, zie rubriek 5.1) kregen 8.574 patiënten 10 mg dapagliflozine en kregen 8.569 patiënten placebo gedurende een mediane blootstellingstijd van 48 maanden. In totaal waren er 30.623 patiëntjaren van blootstelling aan dapagliflozine.

De meest gemelde bijwerkingen in de klinische studies waren genitale infecties.

Chronische nierziekte

In de studie naar de renale uitkomsten van dapagliflozine bij patiënten met chronische nierziekte (DAPA-CKD) werden 2.149 patiënten behandeld met 10 mg dapagliflozine en 2.149 patiënten met placebo gedurende een mediane blootstellingstijd van 27 maanden. De patiëntenpopulatie bestond uit patiënten met diabetes mellitus type 2 en zonder diabetes, met een eGFR ≥ 25 tot ≤ 75 ml/min/1,73 m², en albuminurie (urinealbumine-creatinieverhouding [UACR] ≥ 200 en ≤ 5.000 mg/g). De behandeling werd voortgezet als de eGFR daalde tot onder 25 ml/min/1,73 m². Het algemene veiligheidsprofiel van dapagliflozine bij patiënten met chronische nierziekte kwam overeen met het bekende veiligheidsprofiel van dapagliflozine.

Tabel met bijwerkingen

Het veiligheidsprofiel is gebaseerd op klinische studies en ervaring na het in de handel brengen van de monocomponenten. Bijwerkingen worden hieronder (Tabel 1) vermeld per systeem-/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1. Bijwerkingen geïdentificeerd uit placebogecontroleerde klinische onderzoeken^a en postmarketingervaring met de monocomponenten

Systeem- orgaan-klasse	Frequentie van bijwerking					
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		Vulvovaginitis, balanitis en gerelateerde genitale infecties ^{1,*b} Infectie van de urinewegen ^{*c}	Schimmelinfectie ^{1,**}		Necrotiserende fasciitis van het perineum (fourniergangreen) ¹	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				Trombocytopenie ²		
Immuunsysteem-aandoeningen						Overgevoelighedsreacties, waaronder anafylactische reacties ^{2,3}
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypoglykemie (bij gebruik met SU of INS) ^{1,2}		Volume-depletie ^{1,d} Dorst ^{1,**}	Diabetische ketoacidose (bij gebruik bij T2DM) ^{1,i}		
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn ² , duizeligheid ^{1,2}				

Samenvatting van de productkenmerken

Systeem- orgaan-klasse	Frequentie van bijwerking					
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen						Interstitiële longziekte ³
Maagdarm- stelselaan- doeningen			Constipa- tie ^{1,2,**} Droge mond ^{1,**}			Braken ^{2,3} Acute pancreatitis ^{2,3} Fatale en niet- fatale hemorragische en necrotiserende pancreatitis ^{2,3}
Huid- en onderhuid- aandoeningen		Huiduitslag ^{1,h,2, 3}	Jeuk ^{2,3}		Angio- oedeem ¹	Netelroos ^{2,3} Cutane vasculitis ^{2,3} Exfoliatieve huidaandoening en, waaronder het syndroom van Stevens- Johnson ^{2,3} Bulleus pemfigoïd ^{2,3}
Skeletspier- stelsel- en bindweefsel- aandoeningen		Rugpijn ^{1,2,3,*}				Artralgie ^{2,3} Myalgie ^{2,3} Artropathie ^{2,3}
Nier- en urineweg- aandoeningen		Dysurie Polyurie ^{1,*e}	Nocturie ^{1,*} *		Tubulo- interstitiële nefritis ¹	Verminderde nierfunctie ^{2,3} Acuut nierfalen ^{2,3}
Voortplant- ingsstelsel en borstaan- doeningen			Vulvo- vaginale jeuk ^{1,**} Genitale jeuk ^{1,**}			
Onderzoeken		Verhoogde hematocriet ^{1,f} Verminderde nierklaring van creatinine tijdens de initiële behandeling ¹ Dyslipidemie ^{1,g}	Verhoogde bloed- creatinine tijdens de initiële behande- ling ^{1,**} Bloed- ureum verhoogd ^{1, **} Gewichts- verlies ^{1,**}			

¹ Gerelateerd aan DAPA

² Gerelateerd aan SITA

³ Bijwerkingen werden vastgesteld door middel van postmarketingonderzoek naar SITA.

^a De tabel toont gegevens tot 24 weken (korte termijn), ongeacht glykemische redding voor bijwerkingen van DAPA.

^b 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 candidiasis, genitale infectie, genitale infectie bij mannen, penisinfectie, vulvitis, bacteriële vaginitis, vulvaire abces.

^c UTI omvat de volgende voorkeurstermen, gerangschikt in volgorde van frequentie: urineweginfectie, cystitis, Escherichia-urineweginfectie, urogenitale infectie, pyelonefritis, trigonitis, urethritis, nierinfectie en prostatitis.

^d Volumedepletie omvat bijvoorbeeld de vooraf gedefinieerde voorkeurstermen: uitdroging, hypovolemie, hypotensie.

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

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

^g De gemiddelde procentuele verandering ten opzichte van de baseline voor DAPA 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%.

^h Bijwerkingen werden vastgesteld door middel van postmarketingonderzoek. Huiduitslag omvat de volgende voorkeurstermen, gerangschikt in volgorde van frequentie in klinische studies: huiduitslag, gegeneraliseerde huiduitslag, jeukende huiduitslag, maculaire huiduitslag, maculopapulaire huiduitslag, pustuleuze huiduitslag, vesiculaire huiduitslag en erythemateuze huiduitslag. In actieve en placebogecontroleerde klinische studies (DAPA, N = 5.936, alle controles, N = 3.403) was de frequentie van huiduitslag vergelijkbaar voor DAPA (1,4%) en alle controles (1,4%).

ⁱ Gerapporteerd in het cardiovasculaire uitkomstenstudie bij patiënten met diabetes type 2 (DECLARE). De frequentie is gebaseerd op het jaarlijks percentage.

^{*} Gemeld bij $\geq 2\%$ van de proefpersonen en $\geq 1\%$ meer en ten minste 3 extra proefpersonen die werden behandeld met DAPA 10 mg in vergelijking met placebo.

^{**} Door de onderzoeker gemeld als mogelijk gerelateerd, waarschijnlijk gerelateerd of gerelateerd aan de studiebehandeling en gemeld bij $\geq 0,2\%$ van de proefpersonen en $\geq 0,1\%$ meer en ten minste 3 extra proefpersonen die werden behandeld met DAPA 10 mg in vergelijking met placebo.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Sitagliptine

Naast de hierboven beschreven geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen, zijn er bijwerkingen gemeld ongeacht het causale verband met de medicatie. Deze bijwerkingen kwamen vaker voor en bij ten minste 5% van de patiënten die met sitagliptine werden behandeld. Het ging hierbij onder andere om infecties van de bovenste luchtwegen en nasofaryngitis. Aanvullende bijwerkingen, die ongeacht het causale verband met de medicatie, werden gemeld en die vaker optraden bij patiënten die met sitagliptine werden behandeld (de incidentie van 5% werd niet bereikt, maar was > 0,5% hoger bij sitagliptine dan bij de controlegroep), waren onder andere artrose en pijn in de extremiteiten.

Sommige bijwerkingen werden vaker waargenomen in studies naar het gecombineerde gebruik van sitagliptine met andere antidiabetica dan in studies naar sitagliptine als monotherapie. Deze omvatten hypoglykemie (zeer vaak voorkomend bij de combinatie van sulfonylureumderivaten en metformine), griep (vaak voorkomend bij insuline (met of zonder metformine)), misselijkheid en braken (vaak

voorkomend bij metformine), flatulentie (vaak voorkomend bij metformine of pioglitazon), constipatie (vaak voorkomend bij de combinatie van sulfonylureumderivaten en metformine), perifeer oedeem (vaak bij pioglitazon of de combinatie van pioglitazon en metformine), slaperigheid en diarree (soms bij metformine) en een droge mond (soms bij insuline (met of zonder metformine)).

TECOS Cardiovasculair veiligheidsonderzoek

Aan de Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) namen 7.332 patiënten deel die werden behandeld met sitagliptine, 100 mg per dag (of 50 mg per dag als de baseline eGFR ≥ 30 en < 50 ml/min/1,73 m² was), en 7.339 patiënten die werden behandeld met placebo in de intention-to-treat-populatie. Beide behandelingen werden toegevoegd aan de gebruikelijke zorg, gericht op regionale normen voor HbA1c en CV-risicofactoren. De algehele incidentie van ernstige bijwerkingen bij patiënten die sitagliptine kregen, was vergelijkbaar met die bij patiënten die placebo kregen.

Bij de intention to treat-populatie bedroeg de incidentie van ernstige hypoglykemie bij patiënten die bij aanvang van de behandeling insuline en/of een sulfonylureumderivaat gebruikten, 2,7% bij met sitagliptine behandelde patiënten en 2,5% bij met placebo behandelde patiënten. Bij patiënten die bij aanvang van de behandeling geen insuline en/of een sulfonylureumderivaat gebruikten, bedroeg de incidentie van ernstige hypoglykemie 1,0% bij met sitagliptine behandelde patiënten en 0,7% bij met placebo behandelde patiënten. De incidentie van door adjudicatie bevestigde pancreatitisgebeurtenissen bedroeg 0,3% bij met sitagliptine behandelde patiënten en 0,2% bij met placebo behandelde patiënten.

Dapagliflozine

Vulvovaginitis, balanitis en gerelateerde 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, waardoor de behandeling met dapagliflozine zelden moest worden gestaakt. Deze infecties kwamen vaker voor bij vrouwen (8,4% voor dapagliflozine en 1,2% voor placebo) en proefpersonen met een voorgeschiedenis hadden meer kans op een terugkerende infectie.

In de DECLARE-studie was het aantal patiënten met ernstige bijwerkingen in de vorm van genitale infecties gering en evenwichtig: 2 patiënten in zowel de dapagliflozine- als de placebogroep.

In de DAPA-CKD-studie waren er 3 (0,1%) patiënten met ernstige bijwerkingen in de vorm van genitale infecties in de dapagliflozinegroep en geen in de placebogroep. Er waren 3 (0,1%) patiënten met bijwerkingen die leidden tot stopzetting vanwege genitale infecties in de dapagliflozinegroep en geen in de placebogroep. Er zijn geen ernstige bijwerkingen van genitale infecties of bijwerkingen die tot stopzetting van de behandeling vanwege genitale infecties hebben geleid, gemeld bij patiënten zonder diabetes.

Er zijn gevallen van fimosis/verworven fimosis gemeld bij gebruik van dapagliflozine in combinatie met genitale infecties en in sommige gevallen was besnijdenis noodzakelijk.

Necrotiserende fasciitis van het perineum (fourniergangreen)

Er zijn gevallen vanourniergangreen gemeld na het in de handel brengen bij patiënten die SGLT2-remmers gebruiken, 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 werden in totaal 6 gevallen vanourniergangreen gemeld, één in de met dapagliflozine behandelde groep en 5 in de placebogroep.

Hypoglykemie

De frequentie van hypoglykemie was afhankelijk van het type achtergrondtherapie dat in de klinische studies naar diabetes mellitus werd gebruikt.

Bij studies naar dapagliflozine als monotherapie, als aanvulling op metformine of als aanvulling op sitagliptine (met of zonder metformine), was de frequentie van lichte episodes van hypoglykemie vergelijkbaar (< 5%) tussen de behandelingsgroepen, inclusief placebo, tot 102 weken behandeling. In alle studies waren ernstige gevallen van hypoglykemie zeldzaam en vergelijkbaar tussen de groepen die werden behandeld met dapagliflozine of placebo. Studies met aanvullende sulfonylureumderivaten en aanvullende insulinetherapieën vertoonden hogere percentages hypoglykemie (zie rubriek 4.5).

In een aanvullende studie naar glimepiride werden in week 24 en 48 vaker lichte episodes van hypoglykemie gemeld in de groep die werd behandeld met 10 mg dapagliflozine plus glimepiride (respectievelijk 6,0% en 7,9%) dan in de groep die placebo plus glimepiride kreeg (respectievelijk 2,1% en 2,1%).

In een aanvullende studie naar insuline werden episodes van ernstige hypoglykemie gemeld bij 0,5% en 1,0% van de proefpersonen die werden behandeld met 10 mg dapagliflozine plus insuline in week 24 en 104, respectievelijk, en bij 0,5% van de proefpersonen die werden behandeld met placebo plus insuline in week 24 en 104. In week 24 en 104 werden lichte episodes van hypoglykemie gemeld bij respectievelijk 40,3% en 53,1% van de proefpersonen die 10 mg dapagliflozine plus insuline kregen en bij 34,0% en 41,6% van de proefpersonen die placebo plus insuline kregen.

In een aanvullende studie naar metformine en een sulfonylureumderivaat, met een duur van maximaal 24 weken, werden geen gevallen van ernstige hypoglykemie gemeld. Er werden lichte episodes van hypoglykemie gemeld bij 12,8% van de proefpersonen die 10 mg dapagliflozine plus metformine en een sulfonylureumderivaat kregen en bij 3,7% van de proefpersonen die placebo plus metformine en een sulfonylureumderivaat kregen.

In de DECLARE-studie werd geen verhoogd risico op ernstige hypoglykemie waargenomen bij behandeling met dapagliflozine in vergelijking met placebo. Ernstige gevallen van hypoglykemie werden gemeld bij 58 (0,7%) patiënten die werden behandeld met dapagliflozine en bij 83 (1,0%) patiënten die werden behandeld met placebo.

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

Volumedepletie

In de gepoolde veiligheidsdata van 13 studies werden bijwerkingen die zouden kunnen wijzen op volumedepletie (waaronder meldingen van dehydratie, hypovolemie of hypotensie) gemeld bij 1,1% en 0,7% van de proefpersonen die respectievelijk dapagliflozine 10 mg en placebo kregen; ernstige reacties traden op bij < 0,2% van de proefpersonen, gelijk verdeeld over dapagliflozine 10 mg en placebo (zie rubriek 4.4).

In de DECLARE-studie was het aantal patiënten met reacties die wijzen op volumedepletie evenwichtig verdeeld over de behandelingsgroepen: 213 (2,5%) en 207 (2,4%) in respectievelijk de dapagliflozine- en placebogroep. Ernstige bijwerkingen werden gemeld bij 81 (0,9%) en 70 (0,8%) patiënten in respectievelijk de dapagliflozine- en placebogroep. De bijwerkingen waren over het algemeen evenwichtig verdeeld over de behandelingsgroepen in de verschillende subgroepen op basis van leeftijd, gebruik van diuretica, bloeddruk en gebruik van angiotensineconversie-enzymremmers (ACE-I)/angiotensine II type 1-receptorblokkers (ARB). Bij patiënten met een eGFR < 60 ml/min/1,73 m² bij aanvang van de studie waren er 19 ernstige bijwerkingen die duiden op volumedepletie in de dapagliflozingroep en 13 bijwerkingen in de placebogroep.

In de DAPA-CKD-studie waren er 120 (5,6%) patiënten in de dapagliflozingroep en 84 (3,9%) in de placebogroep die symptomen vertoonden die duiden op volumedepletie. Er waren 16 (0,7%) patiënten met ernstige symptomen die wijzen op volumedepletie in de dapagliflozingroep en 15 (0,7%) patiënten in de placebogroep.

Diabetische ketoacidose bij diabetes mellitus type 2

In de DECLARE-studie, met een mediane blootstellingstijd van 48 maanden, werden gevallen van DKA gemeld bij 27 patiënten in de groep die 10 mg dapagliflozine kreeg en bij 12 patiënten in de placebogroep. De gevallen waren gelijkmatig verdeeld over de studieperiode. Van de 27 patiënten met DKA-voorvallen in de dapagliflozingroep hadden 22 op het moment van het voorval een gelijktijdige insulinebehandeling. De factoren die DKA veroorzaakten, waren zoals verwacht bij een populatie met diabetes mellitus type 2 (zie rubriek 4.4).

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

Infectie van de urinewegen

In de gepoolde veiligheidsdata van 13 onderzoeken werd infectie van de urinewegen vaker gemeld bij dapagliflozine 10 mg vergeleken met placebo (respectievelijk 4,7% versus 3,5%; zie rubriek 4.4). De meeste infecties waren mild tot matig van aard en de proefpersonen reageerden goed op een eerste kuur met de standaardbehandeling. Slechts zelden leidde dit tot het stopzetten van de behandeling met dapagliflozine. Deze infecties kwamen vaker voor bij vrouwen, en bij personen met een voorgeschiedenis van deze infecties was de kans groter dat de infectie terugkeerde.

In het DECLARE-onderzoek werden ernstige voorvallen van infectie van de urinewegen minder vaak gemeld bij dapagliflozine 10 mg vergeleken met placebo, respectievelijk 79 (0,9%) voorvallen versus 109 (1,3%) voorvallen.

In het DAPA-CKD-onderzoek bedroeg het aantal patiënten met ernstige bijwerkingen van infectie van de urinewegen 29 (1,3%) in de dapagliflozinegroep en 18 (0,8%) in de placebogroep. Er waren 8 (0,4%) patiënten met bijwerkingen die leidden tot stopzetting van de behandeling vanwege infectie van de urinewegen in de

dapagliflozinegroep en 3 (0,1%) in de placebogroep. Het aantal patiënten zonder diabetes dat ernstige bijwerkingen meldde van infectie van de urinewegen of bijwerkingen die leidden tot stopzetting van de behandeling vanwege infectie van de urinewegen, was vergelijkbaar tussen de behandelingsgroepen (6 [0,9%] versus 4 [0,6%] voor ernstige bijwerkingen en 1 [0,1%] versus 0 voor bijwerkingen die leidden tot stopzetting, respectievelijk in de dapagliflozine- en placebogroep).

Verhoogd creatinine

Bijwerkingen die verband houden met een verhoogd creatininegehalte werden gegroepeerd (bijv. verminderde renale creatinineklaring, nierinsufficiëntie, verhoogd creatininegehalte in het bloed en verminderde glomerulaire filtratiesnelheid). In de veiligheidsgroep van 13 studies werd deze groep bijwerkingen gemeld bij respectievelijk 3,2% en 1,8% van de patiënten die dapagliflozine 10 mg en placebo kregen. Bij patiënten met een normale nierfunctie of lichte nierinsufficiëntie (baseline eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²) werd deze groep reacties gemeld bij respectievelijk 1,3% en 0,8% van de patiënten die dapagliflozine 10 mg en placebo kregen. Deze reacties kwamen vaker voor bij patiënten met een baseline eGFR ≥ 30 en < 60 ml/min/1,73 m² (18,5% dapagliflozine 10 mg versus 9,3% placebo).

Verdere evaluatie van patiënten die niergerelateerde bijwerkingen hadden, toonde aan dat de meeste een verandering in serumcreatinine hadden van ≤ 44 micromol/l ($\leq 0,5$ mg/dl) ten opzichte van de baseline. De stijgingen in creatinine waren over het algemeen van voorbijgaande aard tijdens continue behandeling of omkeerbaar na stopzetting van de behandeling.

In de DECLARE-studie, waaraan oudere patiënten en patiënten met nierinsufficiëntie (eGFR minder dan 60 ml/min/1,73 m²) deelnamen, nam de eGFR in beide behandelingsgroepen in de loop van de tijd af. Na 1 jaar was de gemiddelde eGFR iets lager en na 4 jaar was de gemiddelde eGFR iets hoger in de dapagliflozinegroep dan in de placebogroep.

In de DAPA-CKD-studie nam de eGFR in de loop van de tijd af in zowel de dapagliflozinegroep als de placebogroep. De initiële (dag 14) afname in gemiddelde eGFR was -4,0 ml/min/1,73 m² in de dapagliflozinegroep en -0,8 ml/min/1,73 m² in de placebogroep. Na 28 maanden was de verandering ten opzichte van de baseline in eGFR -7,4 ml/min/1,73 m² in de dapagliflozinegroep en -8,6 ml/min/1,73 m² in 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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er is geen informatie beschikbaar over overdosering met de vaste dosiscombinatie sitagliptine/dapagliflozine. In geval van een overdosis moet een passende

ondersteunende behandeling worden gestart, afhankelijk van de klinische toestand van de patiënt. Het is verstandig om de gebruikelijke ondersteunende maatregelen te nemen, bijvoorbeeld het verwijderen van niet-geabsorbeerd materiaal uit het maagdarmkanaal, het toepassen van klinische monitoring (inclusief het maken van een electrocardiogram) en het instellen van ondersteunende therapie indien nodig.

Sitagliptine

Tijdens gecontroleerde klinische onderzoeken bij gezonde proefpersonen werden eenmalige doses van maximaal 800 mg sitagliptine toegediend. In één onderzoek werden bij een dosis van 800 mg sitagliptine minimale toenames van QTc waargenomen, die niet als klinisch relevant worden beschouwd. Er is geen ervaring met doses boven 800 mg in klinische onderzoeken. In Fase I-onderzoeken met meerdere doses werden geen dosisgerelateerde klinische bijwerkingen waargenomen met sitagliptine bij doses tot 600 mg per dag gedurende perioden tot 10 dagen en 400 mg per dag gedurende perioden tot 28 dagen.

Sitagliptine is in beperkte mate dialyseerbaar. In klinische onderzoeken werd ongeveer 13,5% van de dosis verwijderd gedurende een hemodialysesessie van 3 tot 4 uur. Indien klinisch verantwoord, kan verlengde hemodialyse worden overwogen. Het is niet bekend of sitagliptine dialyseerbaar is via peritoneale dialyse.

Dapagliflozine

Dapagliflozine vertoonde geen enkele toxiciteit bij gezonde proefpersonen bij eenmalige orale doses tot 500 mg (50 maal de maximaal aanbevolen dosis voor de mens). Bij deze proefpersonen was gedurende een dosisafhankelijke periode (minimaal 5 dagen voor de dosis van 500 mg) aantoonbare glucose in de urine aanwezig. Er werden geen meldingen gedaan van uitdroging, hypotensie of elektrolytenonevenwichtigheid en er was geen klinisch betekenisvol effect op het QTc-interval. De incidentie van hypoglykemie was vergelijkbaar met placebo. In klinische onderzoeken waarbij eenmaal daagse doses tot 100 mg (10 keer de maximale aanbevolen dosis voor de mens) gedurende 2 weken werden toegediend aan gezonde proefpersonen en proefpersonen met diabetes type 2, was de incidentie van hypoglykemie iets hoger dan bij placebo en was deze niet dosisgerelateerd. De frequentie van bijwerkingen, waaronder uitdroging en hypotensie, was vergelijkbaar met die bij placebo. Er waren geen klinisch relevante dosisgerelateerde veranderingen in laboratoriumparameters, waaronder serumelektrolyten en biomarkers van de nierfunctie. Er is geen onderzoek gedaan naar de verwijdering van dapagliflozine door middel van hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen gebruikt bij diabetes, combinaties van orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen, ATC-code: A10BD29

Werkingsmechanisme

Dibaglep combineert sitagliptine en dapagliflozine met complementaire werkingsmechanismen om de glycemische controle te verbeteren. Sitagliptine versterkt de glucose-gemedieerde insulinesecretie (incretine-effect) door selectieve remming van dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). Dapagliflozine, een selectieve remmer

van natrium-glucose co-transporter 2 (SGLT2), remt de nierglucosereabsorptie onafhankelijk van insuline. De werking van beide geneesmiddelen wordt gereguleerd door de plasmaglucozespiegel.

Sitagliptine behoort tot een klasse orale antihyperglykemische middelen die DPP-4-remmers worden genoemd. De verbetering van de glykemische controle die met sitagliptine wordt waargenomen, kan worden veroorzaakt door het verhogen van de niveaus van actieve incretinehormonen. Incretinehormonen, waaronder glucagon-lijke peptide-1 (GLP-1) en glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP), worden gedurende de dag door de darm afgegeven en de niveaus ervan stijgen als reactie op een maaltijd. De incretinen maken deel uit van een endogeen systeem dat betrokken is bij de fysiologische regulatie van de glucosehomeostase. Wanneer de bloedglucoseconcentraties normaal of verhoogd zijn, verhogen GLP-1 en GIP de insulinesynthese en -afgifte vanuit pancreatische bètacellen via intracellulaire signaalroutes waarbij cyclisch AMP betrokken is.

Dapagliflozine is een zeer krachtige (K_i : 0,55 nM), selectieve en omkeerbare remmer van natrium-glucose co-transporter 2 (SGLT2). Dapagliflozine blokkeert de heropname van gefilterde glucose uit de proximale niertubuli, waardoor de bloedglucose effectief wordt verlaagd op een glucoseafhankelijke en insulineonafhankelijke manier. Dapagliflozine verbetert zowel de nuchtere als de postprandiale plasmaglucozespiegels door de nierglucosereabsorptie te verminderen, wat leidt tot glucose-uitscheiding in de urine. Deze glucose-uitscheiding (glucuretisch effect) wordt waargenomen na de eerste dosis, is continu gedurende het doseringsinterval van 24 uur en blijft aanhouden gedurende de hele behandeling. De hoeveelheid glucose die de nieren via dit mechanisme verwijderen, is afhankelijk van de bloedglucoseconcentratie en glomerulaire filtratiesnelheid (GFR). Bij personen met een normale bloedglucose heeft dapagliflozine dan ook een lage neiging om hypoglykemie te veroorzaken. Dapagliflozine verstoort de normale endogene glucoseproductie niet als reactie op hypoglykemie. Dapagliflozine werkt onafhankelijk van insulinesecretie en insulinewerking. In klinische onderzoeken met dapagliflozine is een verbetering waargenomen in de beoordeling van het homeostasemodel voor de bètacelfunctie (HOMA-bètacel). SGLT2 wordt selectief tot expressie gebracht in de nieren. Dapagliflozine remt geen andere glucosetransporters die belangrijk zijn voor glucosetransport naar perifere weefsels en is > 1.400 keer selectiever voor SGLT2 versus SGLT1, de belangrijkste transporter in de darmen die verantwoordelijk is voor de glucoseabsorptie.

Remming van SGLT2 door dapagliflozine vermindert de heropname van glucose uit het glomerulaire filtraat in de proximale niertubuli, met een gelijktijdige vermindering van de natriumheropname, wat leidt tot uitscheiding van glucose in de urine en osmotische diurese. Dapagliflozine verhoogt daardoor de afgifte van natrium aan de distale tubulus, wat de tubuloglomerulaire feedback verhoogt en de intraglomerulaire druk verlaagt. In combinatie met osmotische diurese leidt dit tot een vermindering van de volumeoverbelasting, een lagere bloeddruk en een lagere voorbelasting en nabelasting. Dit kan een gunstig effect hebben op de hartremodellering en de diastolische functie en kan de nierfunctie behouden. De voordelen van dapagliflozine voor het hart en de nieren zijn niet alleen afhankelijk van het bloedglucoseverlagende effect. Andere effecten zijn onder meer een stijging van het hematocriet en een afname van het lichaamsgewicht.

Farmacodynamische effecten

Behandeling met GLP-1 of met DPP-4-remmers in diermodellen van diabetes type 2 heeft aangetoond dat het de reactie van bètacellen op glucose verbetert en de biosynthese en afgifte van insuline stimuleert. Bij hogere insulinespiegels wordt de

opname van glucose door het weefsel verbeterd. Bovendien verlaagt GLP-1 de glucagonafscheiding uit alfacellen van de alvleesklier. Een verlaagde glucagonconcentratie, in combinatie met een verhoogd insulinegehalte, leidt tot een verminderde glucoseproductie in de lever, wat resulteert in een daling van de bloedglucosespiegel. De effecten van GLP-1 en GIP zijn glucoseafhankelijk, zodat bij lage bloedglucoseconcentraties geen stimulatie van de insulineafgifte en onderdrukking van de glucagonsecretie door GLP-1 wordt waargenomen. Zowel voor GLP-1 als voor GIP wordt de stimulatie van de insulineafgifte versterkt wanneer de glucoseconcentratie boven de normale waarde stijgt. Bovendien heeft GLP-1 geen nadelige invloed op de normale glucagonrespons op hypoglykemie. De activiteit van GLP-1 en GIP wordt beperkt door het DPP-4-enzym, dat de incretinehormonen snel hydrolyseert tot inactieve producten. Sitagliptine voorkomt de hydrolyse van incretinehormonen door DPP-4, waardoor de plasmaconcentraties van de actieve vormen van GLP-1 en GIP toenemen. Door de actieve incretineniveaus te verhogen, verhoogt sitagliptine de insulineafgifte en verlaagt het de glucagon niveaus op een glucoseafhankelijke manier. Bij patiënten met diabetes type 2 en hyperglykemie leiden deze veranderingen in de insuline- en glucagonspiegels tot een lager hemoglobinegehalte A1c (HbA1c) en lagere nuchtere en postprandiale glucoseconcentraties. Het glucoseafhankelijke mechanisme van sitagliptine verschilt van het mechanisme van sulfonylureumderivaten, die de insulinesecretie verhogen, zelfs wanneer de glucosespiegels laag zijn, en die kunnen leiden tot hypoglykemie bij patiënten met diabetes type 2 en bij gezonde personen. Sitagliptine is een krachtige en zeer selectieve remmer van het enzym DPP-4 en remt bij therapeutische concentraties de nauw verwante enzymen DPP-8 of DPP-9 niet.

Het glucuretisch effect van dapagliflozine wordt waargenomen na de eerste dosis, is continu gedurende het doseringsinterval van 24 uur en blijft gedurende de gehele behandeling aanhouden. Bij gezonde proefpersonen en bij proefpersonen met diabetes type 2 werd een toename van de hoeveelheid glucose die in de urine werd uitgescheiden, waargenomen na toediening van dapagliflozine. Bij een dapagliflozinedosis van 10 mg per dag bij proefpersonen met diabetes type 2 werd gedurende 12 weken ongeveer 70 g glucose per dag in de urine uitgescheiden (overeenkomend met 280 kcal/dag). Er werd bewijs waargenomen van aanhoudende glucose-uitscheiding bij proefpersonen met diabetes type 2 die gedurende maximaal 2 jaar 10 mg/dag dapagliflozine kregen. De uitscheiding van urinezuur via de urine nam ook tijdelijk toe (gedurende 3-7 dagen) en ging gepaard met een aanhoudende daling van de serumurinezuurconcentratie. Na 24 weken varieerden de verlagingen van de serumurinezuurconcentraties van $-48,3$ tot $-18,3$ micromol/l ($-0,87$ tot $-0,33$ mg/dl).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Diabetes mellitus type 2

De werkzaamheid en veiligheid van dapagliflozine als aanvullende therapie bij patiënten met diabetes type 2 die onvoldoende onder controle waren met een dipeptidylpeptidase-4-remmer, al dan niet in combinatie met metformine, wordt ondersteund door een gepubliceerde 24 weken durende, multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, parallelgroep, fase 3-studie met een 24 weken durende geblindeerde verlengingsperiode.

Vierhonderdtweënvijftig patiënten werden gerandomiseerd¹ om dapagliflozine 10 mg/dag of placebo te krijgen, toegevoegd aan sitagliptine (100 mg/dag) ± metformine (≥ 1.500 mg/dag). In week 24 verlaagde dapagliflozine de gemiddelde HbA1c-waarden aanzienlijk ($-0,5\%$ [$-4,9$ mmol/mol]) ten opzichte van placebo ($0,0\%$ [$+0,4$ mmol/mol]). Dapagliflozine verminderde het lichaamsgewicht ten opzichte van

¹Van de 452 willekeurig geselecteerde patiënten werden er 451 behandeld en 447 opgenomen in de volledige analysetest.

placebo (-2,1 versus -0,3 kg) en verlaagde de HbA1c-waarden bij patiënten met uitgangswaarden $\geq 8,0\%$ ($-0,8\%$ [$-8,7$ mmol/mol] vs. $0,0\%$ [$0,3$ mmol/mol]) en de nuchtere plasmaglucozespiegels ($-24,1$ mg/dl [$-1,3$ mmol/L] vs. $3,8$ mg/dl [$0,2$ mmol/l]). Vergelijkbare resultaten werden waargenomen toen de gegevens afzonderlijk voor elke stratum (op basis van metformine als achtergrondtherapie) werden geanalyseerd. De voordelen voor de bloedsuikerspiegel en het gewicht die in week 24 werden waargenomen, bleven tot en met week 48 behouden. De veranderingen ten opzichte van de baseline in de systolische bloeddruk in week 8 waren niet significant verschillend tussen de behandelingsgroepen. Gedurende 48 weken werden minder patiënten die dapagliflozine kregen, stopgezet of aanvullend behandeld omdat ze de glykemische streefwaarden niet haalden, in vergelijking met placebo. De bijwerkingen waren evenwichtig verdeeld over de groepen en het aantal gevallen waarin de behandeling werd gestaakt, was laag. In week 48 kwamen tekenen en symptomen die wijzen op een genitale infectie vaker voor bij dapagliflozine ($9,8\%$) dan bij placebo ($0,4\%$). Tekenen en symptomen die wijzen op een urineweginfectie waren evenwichtig verdeeld tussen dapagliflozine ($6,7\%$) en placebo ($6,2\%$).

TECOS Cardiovasculair veiligheidsonderzoek

De TECOS was een gerandomiseerde studie bij 14.671 patiënten in de intention-to-treat-populatie met een HbA1c van $\geq 6,5$ tot $8,0\%$ met vastgestelde hart- en vaatziekten die sitagliptine (7.332) 100 mg per dag (of 50 mg per dag als de baseline eGFR ≥ 30 en < 50 ml/min/ $1,73$ m² was) of placebo (7.339) kregen, naast de gebruikelijke zorg gericht op regionale normen voor HbA1c en cardiovasculaire risicofactoren. Patiënten met een eGFR < 30 ml/min/ $1,73$ m² mochten niet aan de studie deelnemen. De studiegroep bestond uit 2.004 patiënten van 75 jaar of ouder en 3.324 patiënten met nierinsufficiëntie (eGFR < 60 ml/min/ $1,73$ m²).

In de loop van de studie bedroeg het totale geschatte gemiddelde (SD) verschil in HbA1c tussen de sitagliptinegroep en de placebogroep $0,29\%$ ($0,01$), 95% -BI ($-0,32$, $-0,27$); $p < 0,001$.

Het primaire cardiovasculaire eindpunt was een combinatie van het eerste optreden van cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte of ziekenhuisopname wegens instabiele angina. Secundaire cardiovasculaire eindpunten waren onder meer het eerste optreden van cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale beroerte; het eerste optreden van de afzonderlijke componenten van het primaire samengestelde eindpunt; mortaliteit door alle oorzaken; en ziekenhuisopnames voor congestief hartfalen.

Na een mediane opvolging van 3 jaar verhoogde sitagliptine, wanneer toegevoegd aan de gebruikelijke zorg, het risico op ernstige cardiovasculaire voorvallen of het risico op ziekenhuisopname wegens hartfalen niet in vergelijking met de gebruikelijke zorg zonder sitagliptine bij patiënten met diabetes type 2 (Tabel 2).

Tabel 2. Percentages van samengestelde cardiovasculaire uitkomsten en belangrijke secundaire uitkomsten.

	Sitagliptine 100 mg		Placebo		Hazard ratio (95%-BI)	p-waarde†
	N (%)	Incidentie per 100 patiënt-jaren*	N (%)	Incidentie per 100 patiënt-jaren*		
Analyse in de intention-to-treat-populatie						
Aantal patiënten	7.332		7.339			
Primair samengesteld eindpunt (Cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte of ziekenhuisopname wegens instabiele angina pectoris)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89-1,08)	< 0,001
Secundair samengesteld eindpunt (Cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale beroerte)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89-1,10)	< 0,001
Secundaire uitkomst						
Cardiovasculair overlijden	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89-1,19)	0,711
Alle myocardinfarcten (fataal en niet-fataal)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81-1,11)	0,487
Alle beroertes (fataal en niet-fataal)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79-1,19)	0,760
Ziekenhuisopname wegens instabiele angina pectoris	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70-1,16)	0,419
Overlijden door welke oorzaak dan ook	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90-1,14)	0,875
Ziekenhuisopname wegens hartfalen‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83-1,20)	0,983

* De incidentie per 100 patiëntjaren wordt berekend als $100 \times$ (totaal aantal patiënten met ≥ 1 voorval tijdens de in aanmerking komende blootstellingsperiode per totaal aantal patiëntjaren van opvolging).

† Gebaseerd op een Cox-model, gestratificeerd per regio. Voor samengestelde eindpunten komen de p-waarden overeen met een non-inferioriteitstest waarmee wordt aangetoond dat de hazardratio kleiner is dan 1,3. Voor alle andere eindpunten komen de p-waarden overeen met een toetsing van verschillen in risicopercentages.

‡ De analyse van ziekenhuisopname vanwege hartfalen werd gecorrigeerd voor een voorgeschiedenis van hartfalen bij aanvang van het onderzoek.

Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)

Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE) was een internationale, multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studie die werd uitgevoerd om het effect van dapagliflozine in vergelijking met placebo

op cardiovasculaire uitkomsten te bepalen wanneer het werd toegevoegd aan de huidige achtergrondtherapie. Alle patiënten hadden diabetes mellitus type 2 en ten minste twee bijkomende cardiovasculaire risicofactoren (leeftijd \geq 55 jaar bij mannen of \geq 60 jaar bij vrouwen en één of meer van dyslipidemie, hypertensie of huidig tabaksgebruik) of een vastgestelde hart- en vaatziekte.

Van de 17.160 gerandomiseerde patiënten hadden 6.974 (40,6%) een vastgestelde hart- en vaatziekte en 10.186 (59,4%) geen vastgestelde hart- en vaatziekte. 8.582 patiënten werden gerandomiseerd naar dapagliflozine 10 mg en 8.578 naar placebo en werden gemiddeld 4,2 jaar gevolgd.

De gemiddelde leeftijd van de studiegroep was 63,9 jaar, 37,4% was vrouw. In totaal had 22,4% \leq 5 jaar diabetes, de gemiddelde duur van diabetes was 11,9 jaar. De gemiddelde HbA1c was 8,3% en de gemiddelde BMI was 32,1 kg/m².

Bij baseline had 10,0% van de patiënten een voorgeschiedenis van hartfalen. De gemiddelde eGFR was 85,2 ml/min/1,73 m², 7,4% van de patiënten had een eGFR $<$ 60 ml/min/1,73 m², en 30,3% van de patiënten had micro- of macroalbuminurie (UACR \geq 30 tot \leq 300 mg/g of $>$ 300 mg/g, respectievelijk).

De meeste patiënten (98%) gebruikten bij de baseline één of meer geneesmiddelen tegen diabetes, waaronder metformine (82%), insuline (41%) en sulfonylureumderivaten (43%).

De primaire eindpunten waren de tijd tot het eerste voorval van de combinatie van cardiovasculair overlijden, myocardinfarct of ischemische beroerte (MACE) en de tijd tot het eerste voorval van de combinatie van ziekenhuisopname voor hartfalen of cardiovasculair overlijden. De secundaire eindpunten waren een samengesteld eindpunt voor nierfunctie en mortaliteit door alle oorzaken.

Ernstige cardiovasculaire voorvallen

Dapagliflozine 10 mg bleek niet-inferieur versus placebo wat betreft de combinatie van cardiovasculair overlijden, myocardinfarct of ischemische beroerte (eenzijdige $p < 0,001$).

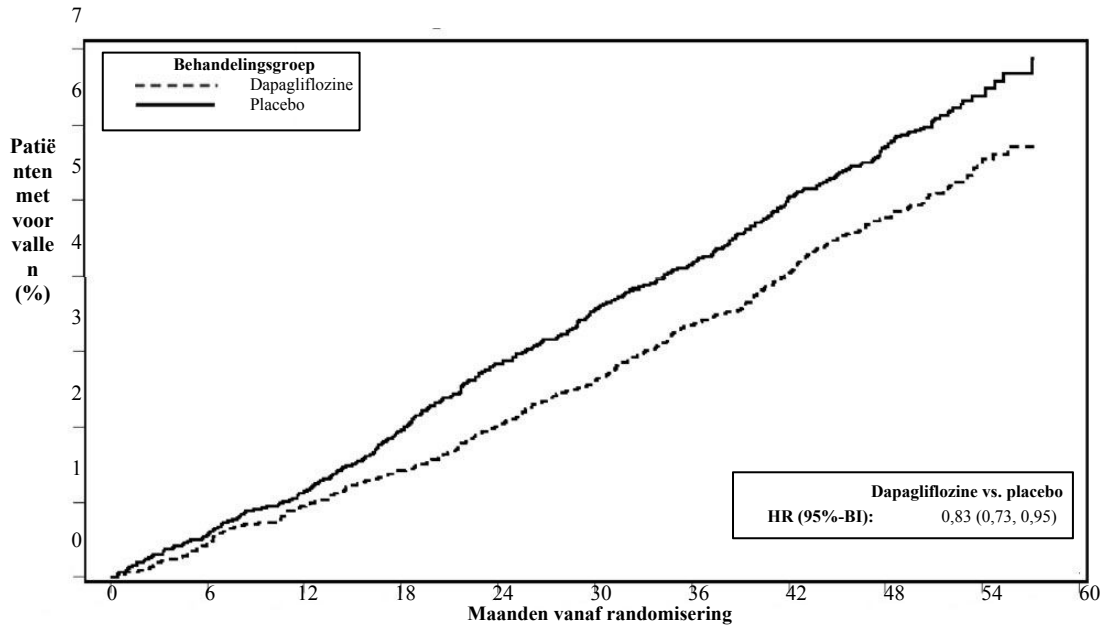
Hartfalen of cardiovasculair overlijden

Dapagliflozine 10 mg bleek superieur versus placebo bij het voorkomen van een combinatie van ziekenhuisopname wegens hartfalen of cardiovasculair overlijden (Figuur 1). Het verschil in behandelingseffect werd voornamelijk veroorzaakt door ziekenhuisopnames wegens hartfalen, terwijl er geen verschil was in cardiovasculair overlijden (Figuur 2).

Het behandelingsvoordeel van dapagliflozine ten opzichte van placebo werd waargenomen bij zowel patiënten met als zonder vastgestelde hart- en vaatziekten, met en zonder hartfalen bij baseline, en was consistent in alle belangrijke subgroepen, waaronder leeftijd, geslacht, nierfunctie (eGFR) en regio.

Figuur 1: Tijd tot eerste ziekenhuisopname wegens hartfalen of cardiovasculair overlijden.

Samenvatting van de productkenmerken



Risicopatiënten

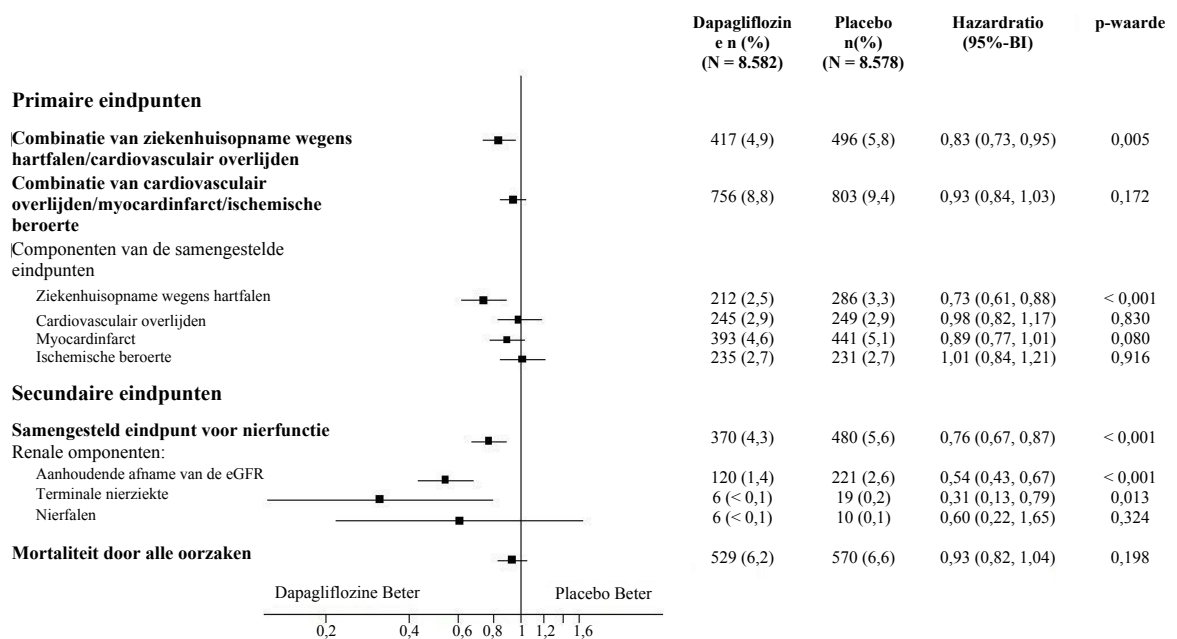
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Dapagliflozine	8.582	8.517	8.415	8.322	8.224	8.110	7.970	7.497	5.445	1.626	
Placebo	8.578	8.485	8.387	8.259	8.127	8.033	7.880	7.367	5.362	1.573	

Risicopatiënten is het aantal risicopatiënten aan het begin van de periode.

HR = Hazard ratio BI = Betrouwbaarheidsinterval.

De resultaten voor de primaire en secundaire eindpunten worden weergegeven op figuur 2. De superioriteit van dapagliflozine ten opzichte van placebo werd niet aangetoond voor MACE ($p = 0,172$). Het samengestelde eindpunt voor nierfunctie en mortaliteit door alle oorzaken werden daarom niet getest als onderdeel van de bevestigende testprocedure.

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



Samengesteld eindpunt voor nierfunctie gedefinieerd als: aanhoudende bevestigde afname van $\geq 40\%$ in eGFR tot eGFR < 60 ml/min/1,73 m² en/of terminale nierziekte (dialyse ≥ 90 dagen of niertransplantatie, aanhoudende bevestigde eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) en/of nierfalen of cardiovasculair overlijden.

p-waarden zijn tweezijdig. p-waarden voor de secundaire eindpunten en voor afzonderlijke componenten zijn nominaal. De tijd tot het eerste voorval werd geanalyseerd in een Cox proportioneel hazardmodel. Het aantal eerste voorvallen voor de afzonderlijke componenten is het werkelijke aantal eerste voorvallen voor elke component en komt niet overeen met het aantal voorvallen in het samengestelde eindpunt.

BI = betrouwbaarheidsinterval

Nefropathie

Dapagliflozine verminderde de incidentie van voorvallen die bestonden uit een bevestigde aanhoudende daling van de eGFR, terminale nierziekte, nierfalen of cardiovasculair overlijden. Het verschil tussen de groepen werd veroorzaakt door een afname van het aantal renale componenten: aanhoudende afname van de eGFR, terminale nierziekte en nierfalen (Figuur 2).

De hazardratio (HR) voor de tijd tot nefropathie (aanhoudende afname van de eGFR, terminale nierziekte en nierfalen) was 0,53 (95%-BI 0,43, 0,66) voor dapagliflozine versus placebo.

Bovendien verminderde dapagliflozine het ontstaan van aanhoudende albuminurie (HR 0,79 [95%-BI 0,72, 0,87]) en leidde het tot een grotere regressie van macroalbuminurie (HR 1,82 [95%-BI 1,51, 2,20]) in vergelijking met placebo.

Nierinsufficiëntie

Matige nierinsufficiëntie CKD 3A (eGFR ≥ 45 tot < 60 ml/min/1,73 m²)

Dapagliflozine

De werkzaamheid van dapagliflozine werd beoordeeld in een specifieke studie bij diabetespatiënten met een eGFR ≥ 45 tot < 60 ml/min/1,73 m² die onvoldoende glykemische controle hadden met de gebruikelijke zorg. Behandeling met dapagliflozine leidde tot een daling van HbA1c en lichaamsgewicht in vergelijking met placebo (Tabel 3).

Tabel 3. Resultaten in week 24 van een placebogecontroleerde studie naar dapagliflozine bij diabetespatiënten met een eGFR ≥ 45 tot < 60 ml/min/1,73 m².

N ^b	Dapagliflozine ^a	
	10 mg	Placebo ^a
	159	161
HbA1c (%)		
Baseline (gemiddelde)	8,35	8,03
Verandering ten opzichte van baseline ^b	-0,37	-0,03
Verskil ten opzichte van placebo ^b (95%-BI)	-0,34. (-0,53, -0,15)	
Lichaamsgewicht (kg)		
Baseline (gemiddelde)	92,51	88,30
Procentuele verandering ten opzichte van de baseline ^c	-3,42	-2,02
Verskil in procentuele verandering ten opzichte van placebo ^c (95%-BI)	-1,43. (-2,15, -0,69)	

^a Metformine of metforminehydrochloride maakten deel uit van de gebruikelijke zorg bij respectievelijk 69,4% en 64,0% van de patiënten in de dapagliflozine- en placebogroep.

^b Gemiddelde van de kleinste kwadraten, gecorrigeerd voor de baselinewaarde.

^c Afgeleid van het gemiddelde van de kleinste kwadraten, gecorrigeerd voor de baselinewaarde

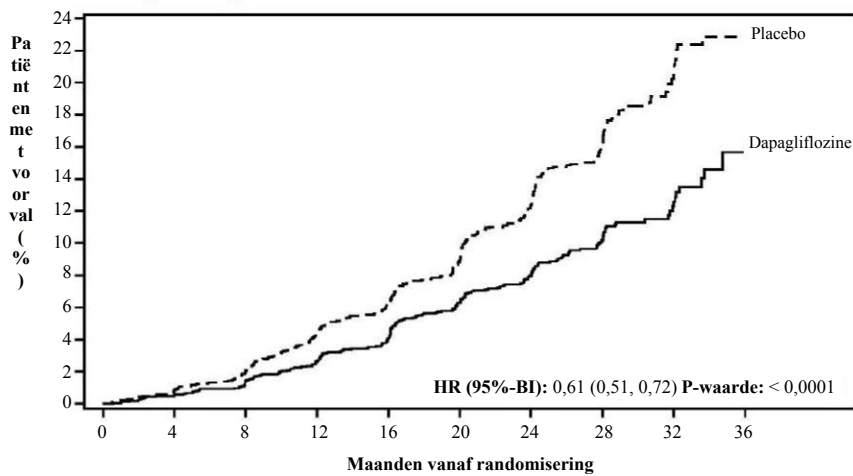
* $p < 0,001$

Effecten van dapagliflozine op renale en cardiovasculaire uitkomsten bij patiënten met chronische nierziekte.

De studie ter evaluatie van het effect van dapagliflozine op renale uitkomsten en cardiovasculaire mortaliteit bij patiënten met chronische nierziekte (DAPA-CKD) was een internationale, multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie bij patiënten met chronische nierziekte (CKD) met een eGFR ≥ 25 tot ≤ 75 ml/min/1,73 m² en albuminurie (UACR ≥ 200 en ≤ 5.000 mg/g) om het effect van dapagliflozine in vergelijking met placebo, wanneer toegevoegd aan de standaardbehandeling, te bepalen op de incidentie van het samengestelde eindpunt van $\geq 50\%$ aanhoudende daling van eGFR, terminale nierziekte (ESKD) (gedefinieerd als aanhoudende eGFR < 15 ml/min/1,73 m², chronische dialysebehandeling of een niertransplantatie), cardiovasculair overlijden of nierfalen. Van de 4.304 patiënten werden er 2.152 gerandomiseerd naar dapagliflozine 10 mg en 2.152 naar placebo en gedurende een mediaan van 28,5 maanden gevolgd. De behandeling werd voortgezet als de eGFR tijdens de studie daalde tot onder 25 ml/min/1,73 m² en kon worden voortgezet in gevallen waarin dialyse nodig was. De gemiddelde leeftijd van de studiepopulatie was 61,8 jaar, 66,9% was man. Bij baseline was de gemiddelde eGFR 43,1 ml/min/1,73 m² en de mediane UACR 949,3 mg/g. 44,1% van de patiënten had een eGFR van 30 tot < 45 ml/min/1,73 m² en 14,5% had een eGFR van < 30 ml/min/1,73 m². 67,5% van de patiënten had diabetes mellitus type 2. Patiënten kregen standaardbehandeling (SOC); 97,0% van de patiënten werd behandeld met een angiotensineconverterende enzymremmer (ACEi) of angiotensinereceptorblokker (ARB).

De studie werd voortijdig stopgezet vanwege de werkzaamheid, nog voordat de geplande analyse plaatsvond, op basis van een aanbeveling van de onafhankelijke commissie voor gegevensmonitoring. Dapagliflozine was superieur aan placebo bij het voorkomen van het primaire samengestelde eindpunt van $\geq 50\%$ aanhoudende afname van eGFR, het bereiken van terminale nierziekte, cardiovasculair overlijden of nierfalen. Op basis van de Kaplan-Meier-grafiek voor de tijd tot het eerste optreden van het primaire samengestelde eindpunt was het behandelingseffect duidelijk vanaf 4 maanden en bleef het tot het einde van de studie bestaan (Figuur 3).

Figuur 3: Tijd tot het eerste optreden van het primaire samengestelde eindpunt, $\geq 50\%$ aanhoudende daling van eGFR, terminale nierziekte, cardiovasculair overlijden of nierfalen

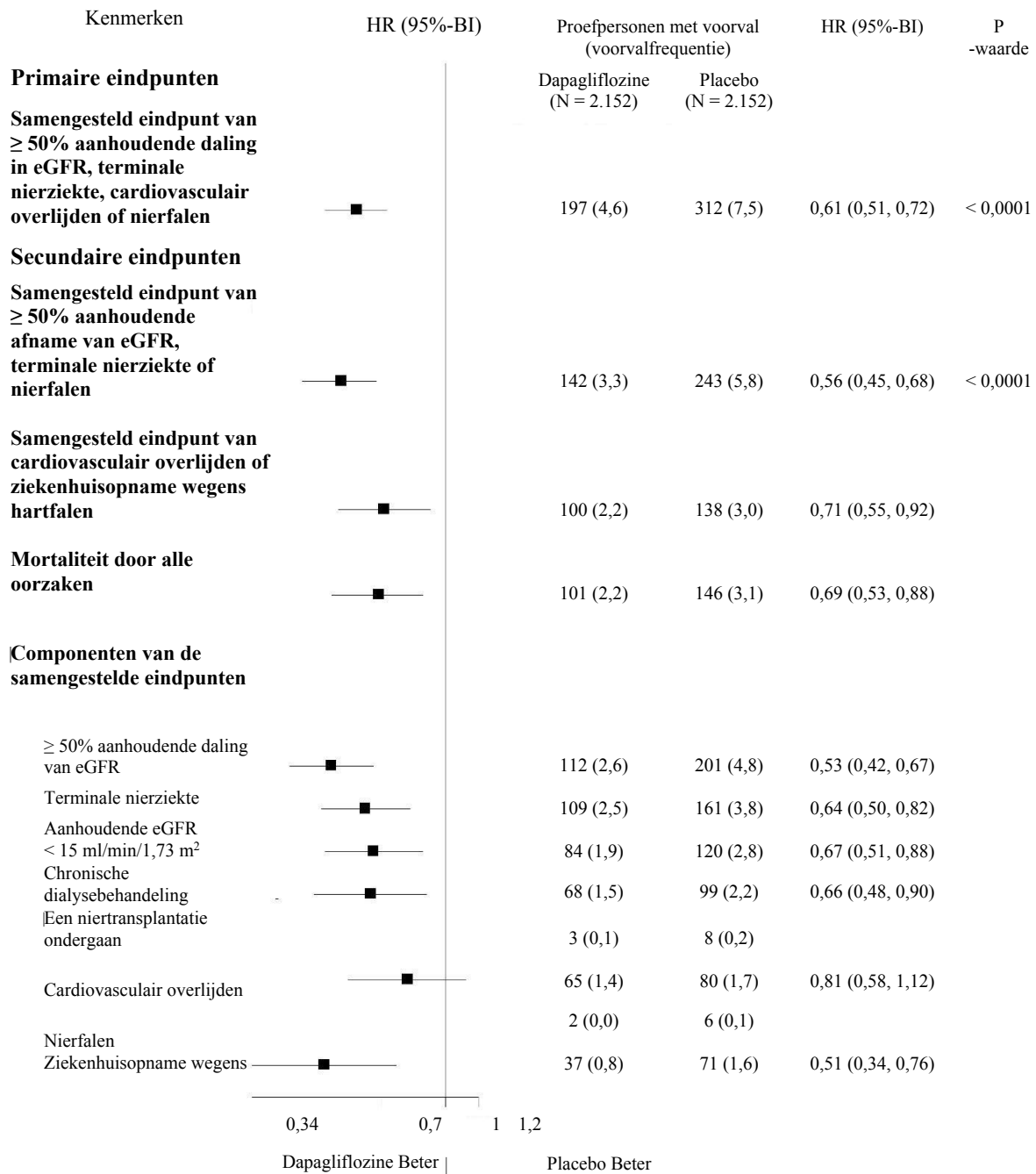


Risicopatiënten										
Dapagliflozine:	2.152	2.001	1.955	1.898	1.841	1.701	1.288	831	309	31
Placebo:	2.152	1.993	1.936	1.858	1.791	1.664	1.232	774	270	24

Risicopatiënten is het aantal patiënten dat aan het begin van de periode risico liep.

Alle vier de componenten van het primaire samengestelde eindpunt droegen afzonderlijk bij aan het behandelingseffect. Dapagliflozine verminderde ook de incidentie van het samengestelde eindpunt van $\geq 50\%$ aanhoudende daling van de eGFR, terminale nierziekte of nierfalen en het samengestelde eindpunt van cardiovasculair overlijden en ziekenhuisopname wegens hartfalen. Behandeling met dapagliflozine verbeterde de totale overleving bij patiënten met chronische nierziekte, met een significante vermindering van de mortaliteit door alle oorzaken (Figuur 4).

Figuur 4: Behandelingseffecten voor de primaire en secundaire samengestelde eindpunten, hun afzonderlijke componenten en mortaliteit door alle oorzaken



Het aantal eerste voorvallen voor de afzonderlijke componenten is het werkelijke aantal eerste voorvallen voor elke component en komt niet overeen met het aantal voorvallen in het samengestelde eindpunt.

De voorvalfrequenties worden weergegeven als het aantal proefpersonen met een voorval per 100 patiëntjaren opvolging.

Er worden geen schattingen van de hazardratio gegeven voor subgroepen met minder dan 15 voorvallen in totaal, in beide groepen samen.

Het behandelingsvoordeel van dapagliflozine was consistent bij patiënten met chronische nierziekte met diabetes mellitus type 2 en zonder diabetes. Dapagliflozine verminderde het primaire samengestelde eindpunt van $\geq 50\%$ aanhoudende daling van de eGFR, het bereiken van terminale nierziekte, cardiovasculair overlijden of

nierfalen met een HR van 0,64 (95%-BI 0,52, 0,79) bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en 0,50 (95%-BI 0,35, 0,72) bij patiënten zonder diabetes.

Het behandelingsvoordeel van dapagliflozine ten opzichte van placebo op het primaire eindpunt was ook consistent in andere belangrijke subgroepen, waaronder eGFR, leeftijd, geslacht en regio.

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bio-equivalentie is aangetoond tussen Dabaglep en de afzonderlijke sitagliptine- en dapagliflozinetabletten na toediening van een enkele dosis in nuchtere toestand bij gezonde proefpersonen. De volgende verklaringen geven de farmacokinetische eigenschappen weer van de afzonderlijke werkzame stoffen van Dabaglep.

Sitagliptine

Na orale toediening van een dosis van 100 mg aan gezonde proefpersonen werd sitagliptine snel geabsorbeerd, met piekplasmaconcentraties (mediane T_{max}) 1 tot 4 uur na toediening. De gemiddelde plasma-AUC van sitagliptine was 8,52 $\mu\text{M}\cdot\text{uur}$ en de C_{max} was 950 nM. De absolute biologische beschikbaarheid van sitagliptine is ongeveer 87%. Aangezien gelijktijdige toediening van een vetrijke maaltijd met sitagliptine geen effect had op de farmacokinetiek, kan sitagliptine met of zonder voedsel worden toegediend.

Dapagliflozine

Dapagliflozine werd na orale toediening snel en goed geabsorbeerd. De maximale plasmaconcentraties van dapagliflozine (C_{max}) werden gewoonlijk binnen 2 uur na toediening in nuchtere toestand bereikt. De geometrische gemiddelde steady-state dapagliflozine C_{max} en AUC_T waarden na eenmaal daagse doses van 10 mg dapagliflozine waren respectievelijk 158 ng/ml en 628 ng u/ml. De absolute orale biologische beschikbaarheid van dapagliflozine na toediening van een dosis van 10 mg is 78%. Toediening met een vetrijke maaltijd verminderde de C_{max} van dapagliflozine met maximaal 50% en verlengde de T_{max} met ongeveer 1 uur, maar veranderde de AUC niet in vergelijking met de nuchtere toestand. Deze veranderingen worden niet als klinisch significant beschouwd. Dapagliflozine kan dus met of zonder voedsel worden toegediend.

Distributie

Sitagliptine

Het gemiddelde distributievolume bij steady state na een enkele intraveneuze dosis van 100 mg sitagliptine aan gezonde proefpersonen bedraagt ongeveer 198 liter. Het percentage sitagliptine dat reversibel aan plasma-eiwitten gebonden is, is laag (38%).

Dapagliflozine

Dapagliflozine is voor ongeveer 91% gebonden aan eiwitten. De eiwitbinding veranderde niet bij verschillende ziektebeelden (bijv. nier- of leverinsufficiëntie). Het gemiddelde steady state-distributievolume van dapagliflozine was 118 liter.

Biotransformatie

Sitagliptine

Sitagliptine wordt voornamelijk onveranderd via de urine uitgescheiden en wordt in mindere mate gemetaboliseerd. Ongeveer 79% van sitagliptine wordt onveranderd in de urine uitgescheiden.

Na een orale dosis [¹⁴C]sitagliptine werd ongeveer 16% van de radioactiviteit uitgescheiden als metabolieten van sitagliptine. Zes metabolieten werden in sporenniveaus aangetroffen en dragen naar verwachting niet bij aan de plasma-DPP-4-remmende activiteit van sitagliptine. Uit *in vitro* onderzoeken blijkt dat het primaire enzym dat verantwoordelijk is voor het beperkte metabolisme van sitagliptine CYP3A4 is, met een bijdrage van CYP2C8.

Uit *in vitro* gegevens blijkt dat sitagliptine geen remmer is van de CYP-isozyemen CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 of 2B6, en geen inductor is van CYP3A4 en CYP1A2.

Dapagliflozine

Dapagliflozine wordt uitgebreid gemetaboliseerd, voornamelijk tot dapagliflozine 3-O-glucuronide, een inactieve metaboliet. 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 aanwezig is in de lever en de nieren. CYP-gemedieerd metabolisme was een minder belangrijke klaringsroute bij de mens.

Eliminatie

Sitagliptine

Na toediening van een orale dosis [¹⁴C]sitagliptine aan gezonde proefpersonen werd ongeveer 100% van de toegediende radioactiviteit binnen een week na toediening uitgescheiden via de ontlasting (13%) of urine (87%). De schijnbare terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) na een orale dosis van 100 mg sitagliptine was ongeveer 12,4 uur. Sitagliptine hoopt zich bij meervoudige doses slechts in minimale mate op. De renale klaring bedroeg ongeveer 350 ml/min.

De eliminatie van sitagliptine vindt voornamelijk plaats via renale excretie en omvat actieve tubulaire secretie. Sitagliptine is een substraat voor humaan organisch aniontransporter-3 (hOAT-3), die mogelijk betrokken is bij de renale eliminatie van sitagliptine. De klinische relevantie van hOAT-3 bij het transport van sitagliptine is niet vastgesteld. Sitagliptine is ook een substraat van p-glycoproteïne, dat mogelijk ook betrokken is bij de renale eliminatie van sitagliptine. Ciclosporine, een p-glycoproteïneremmer, verminderde echter niet de renale klaring van sitagliptine. Sitagliptine is geen substraat voor OCT2-, OAT1- of PEPT1/2-transporters. *In vitro* remde sitagliptine bij therapeutisch relevante plasmaconcentraties het door OAT3 (IC₅₀=160 μM) of p-glycoproteïne (tot 250 μM) gemedieerde transport niet. In een klinische studie had sitagliptine een klein effect op de digoxineconcentraties in het plasma, wat erop wijst dat sitagliptine mogelijk een milde remmer van p-glycoproteïne is.

Dapagliflozine

De gemiddelde terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van dapagliflozine in plasma was 12,9 uur na een enkele orale dosis van 10 mg dapagliflozine aan gezonde proefpersonen. De gemiddelde totale systemische klaring van intraveneus toegediende dapagliflozine bedroeg 207 ml/min. Dapagliflozine en verwante metabolieten worden voornamelijk via de urine uitgescheiden, waarbij minder dan 2% als onveranderde dapagliflozine

wordt uitgescheiden. Na toediening van een dosis van 50 mg [¹⁴C]-dapagliflozine werd 96% teruggevonden, waarvan 75% in de urine en 21% in de ontlasting. In de ontlasting werd ongeveer 15% van de dosis als oorspronkelijke stof uitgescheiden.

Lineariteit

Sitagliptine

De plasma-AUC van sitagliptine nam dosisevenredig toe. Er werd geen dosisproportionaliteit vastgesteld voor C_{max} en C_{24hr} (C_{max} nam meer dan dosisproportioneel toe en C_{24hr} nam minder dan dosisproportioneel toe).

Dapagliflozine

De blootstelling aan dapagliflozine nam proportioneel toe met de verhoging van de dapagliflozinedosis in het bereik van 0,1 tot 500 mg en de farmacokinetiek ervan veranderde niet in de loop van de tijd bij herhaalde dagelijkse dosering gedurende maximaal 24 weken.

Speciale populaties

Sitagliptine

De farmacokinetiek van sitagliptine was over het algemeen vergelijkbaar bij gezonde proefpersonen en bij patiënten met diabetes type 2.

Nierinsufficiëntie

Sitagliptine

Er werd een open-labelstudie met een enkele dosis uitgevoerd om de farmacokinetiek van een verlaagde dosis sitagliptine (50 mg) te evalueren bij patiënten met verschillende gradaties van chronische nierinsufficiëntie in vergelijking met normale gezonde controlepatiënten. De studie omvatte patiënten met lichte, matige en ernstige nierinsufficiëntie, evenals patiënten met eindstadium nierfalen (ESRD) die hemodialyse ondergingen. Daarnaast werden de effecten van nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van sitagliptine bij patiënten met diabetes type 2 en lichte, matige of ernstige nierinsufficiëntie (inclusief ESRD) beoordeeld met behulp van populatiefarmacokinetische analyses.

In vergelijking met normale gezonde controlepatiënten was de plasma-AUC van sitagliptine ongeveer 1,2 en 1,6 keer verhoogd bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie ($GFR \geq 60$ tot < 90 ml/min) en patiënten met matige nierinsufficiëntie ($GFR \geq 45$ tot < 60 ml/min). Omdat verhogingen van deze omvang klinisch niet relevant zijn, is een aanpassing van de dosering bij deze patiënten niet nodig.

De plasma-AUC van sitagliptine was ongeveer tweemaal verhoogd bij patiënten met matige nierinsufficiëntie ($GFR \geq 30$ tot < 45 ml/min) en ongeveer viermaal verhoogd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie ($GFR < 30$ ml/min), inclusief patiënten met ESRD die hemodialyse ondergingen. Sitagliptine werd in beperkte mate verwijderd door hemodialyse (13,5% tijdens een hemodialysesessie van 3 tot 4 uur, beginnend 4 uur na toediening). Om plasmaconcentraties van sitagliptine te bereiken die vergelijkbaar zijn met die bij patiënten met een normale nierfunctie, worden lagere doseringen aanbevolen bij patiënten met een $GFR < 45$ ml/min (zie rubriek 4.2).

Dapagliflozine

In steady-state (20 mg dapagliflozine eenmaal daags gedurende 7 dagen) hadden proefpersonen met diabetes mellitus type 2 en lichte, matige of ernstige nierinsufficiëntie (zoals bepaald door iohexol-plasmaklaring) een gemiddelde systemische blootstelling aan dapagliflozine die respectievelijk 32%, 60% en 87%

hoger was dan die van proefpersonen met diabetes mellitus type 2 en een normale nierfunctie. De steady-state 24-uurs glucose-uitscheiding via de urine was sterk afhankelijk van de nierfunctie en er werd respectievelijk 85, 52, 18 en 11 g glucose/dag uitgescheiden door proefpersonen met diabetes mellitus type 2 en een normale nierfunctie of een lichte, matige of ernstige nierinsufficiëntie. De invloed van hemodialyse op de blootstelling aan dapagliflozine is niet bekend. Het effect van verminderde nierfunctie op de systemische blootstelling werd geëvalueerd in een farmacokinetisch model van de populatie. In overeenstemming met eerdere resultaten was de door het model voorspelde AUC hoger bij patiënten met chronische nierziekte dan bij patiënten met een normale nierfunctie, en was er geen significant verschil tussen patiënten met chronische nierziekte en diabetes mellitus type 2 en patiënten zonder diabetes.

Leverinsufficiëntie

Sitagliptine

Bij patiënten met een lichte of matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score ≤ 9) is geen dosisaanpassing van sitagliptine nodig. Er is geen klinische ervaring bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score > 9). Omdat sitagliptine echter voornamelijk via de nieren wordt uitgescheiden, wordt niet verwacht dat ernstige leverinsufficiëntie de farmacokinetiek van sitagliptine beïnvloedt.

Dapagliflozine

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

Ouderen

Sitagliptine

Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van leeftijd. Leeftijd had geen klinisch betekenisvolle invloed op de farmacokinetiek van sitagliptine, gebaseerd op een populatiefarmacokinetische analyse van Fase I- en Fase II-gegevens. Bij oudere proefpersonen (65 tot 80 jaar) waren de plasmaconcentraties van sitagliptine ongeveer 19% hoger dan bij jongere proefpersonen.

Dapagliflozine

Er is geen klinisch betekenisvolle toename van de blootstelling op basis van enkel de leeftijd bij proefpersonen tot 70 jaar. Er kan echter wel een verhoogde blootstelling worden verwacht vanwege de leeftijdsgerelateerde afname van de nierfunctie. Er zijn onvoldoende gegevens om conclusies te trekken over blootstelling bij patiënten ouder dan 70 jaar.

Andere patiëntkenmerken

Sitagliptine

Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van geslacht, ras of body mass index (BMI). Deze kenmerken hadden geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van sitagliptine, gebaseerd op een samengestelde analyse van Fase I-farmacokinetische gegevens en op een farmacokinetische analyse van de populatie van Fase I- en Fase II-gegevens.

Dapagliflozine

De gemiddelde AUC_{ss} van dapagliflozine bij vrouwen werd geschat op ongeveer 22% hoger dan bij mannen. Er waren geen klinisch relevante verschillen in systemische blootstelling tussen blanke, zwarte of Aziatische rassen.

Er werd vastgesteld dat de blootstelling aan dapagliflozine afnam bij toenemend gewicht. Bijgevolg kunnen patiënten met een laag gewicht enigszins meer worden blootgesteld en patiënten met een hoog gewicht enigszins minder. De verschillen in blootstelling werden echter niet als klinisch significant beschouwd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De volgende gegevens zijn bevindingen uit studies die afzonderlijk zijn uitgevoerd met sitagliptine of dapagliflozine.

Sitagliptine

Bij knaagdieren werd nier- en levertoxiciteit waargenomen bij systemische blootstellingswaarden die 58 keer hoger waren dan het blootstellingsniveau bij de mens, terwijl het niveau zonder effect 19 keer hoger was dan het blootstellingsniveau bij de mens. Bij ratten werden afwijkingen aan de snijtanden waargenomen bij blootstellingsniveaus die 67 keer hoger waren dan het klinische blootstellingsniveau; het niveau zonder effect voor deze bevinding was 58 keer hoger op basis van de 14 weken durende studie bij ratten. De relevantie van deze bevindingen voor de mens is onbekend. Bij honden werden bij blootstellingsniveaus die ongeveer 23 keer hoger waren dan het klinische blootstellingsniveau tijdelijke behandelingsgerelateerde fysieke symptomen waargenomen, waarvan sommige wijzen op neurale toxiciteit, zoals ademen met open mond, speekselvloed, wit schuimend braaksel, ataxie, trillen, verminderde activiteit en/of een gebogen houding. Bovendien werd bij doses die resulteerden in systemische blootstellingsniveaus van ongeveer 23 keer het blootstellingsniveau bij de mens ook een zeer lichte tot lichte degeneratie van de skeletspieren waargenomen bij histologisch onderzoek. Er werd een niveau zonder effect voor deze bevindingen vastgesteld bij een blootstelling die zes keer zo hoog was als het klinische blootstellingsniveau.

In preklinische studies is niet aangetoond dat sitagliptine genotoxisch is. Sitagliptine was niet carcinogeen bij muizen. Bij ratten was er een verhoogde incidentie van leveradenomen en carcinomen bij systemische blootstellingsniveaus die 58 keer hoger waren dan het blootstellingsniveau bij de mens. Aangezien hepatotoxiciteit in verband is gebracht met het ontstaan van leverneoplasie bij ratten, was deze verhoogde incidentie van levertumoren bij ratten waarschijnlijk het gevolg van chronische levertoxiciteit bij deze hoge dosis. Vanwege de hoge veiligheidsmarge (19-voudig bij dit niveau zonder effect) worden deze neoplastische veranderingen niet relevant geacht voor de situatie bij de mens.

Er werden geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid waargenomen bij mannelijke en vrouwelijke ratten die sitagliptine kregen toegediend vóór en tijdens de paring.

In een pre-/postnatale ontwikkelingsstudie bij ratten vertoonde sitagliptine geen nadelige effecten. Reproductietoxiciteitsstudies toonden een lichte, behandelingsgerelateerde toename van het aantal gevallen van ribafwijkingen bij foetussen (ontbrekende, hypoplastische en golvende ribben) bij nakomelingen van ratten bij systemische blootstellingsniveaus die meer dan 29 keer hoger waren dan de blootstellingsniveaus bij de mens. Bij konijnen werd maternale toxiciteit waargenomen bij blootstellingsniveaus die meer dan 29 keer hoger waren dan die bij de mens. Vanwege de hoge veiligheidsmarges wijzen deze bevindingen niet op een relevant risico voor de menselijke voortplanting. Sitagliptine wordt in aanzienlijke

hoeveelheden uitgescheiden in de melk van zogende ratten (melk/plasma-verhouding: 4:1).

Dapagliflozine

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen op basis van conventionele studies naar veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde toediening, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en vruchtbaarheid. Dapagliflozine veroorzaakte bij geen van de onderzochte doses in tweejarige carcinogeniteitsstudies tumoren bij muizen of ratten.

Directe toediening van dapagliflozine aan gespeende jonge ratten en indirecte blootstelling tijdens de late dracht (periodes die overeenkomen met het tweede en derde trimester van de zwangerschap met betrekking tot de ontwikkeling van de nieren bij de mens) en borstvoeding worden beide in verband gebracht met een verhoogde incidentie en/of ernst van nierbekken- en tubulaire dilataties bij het nageslacht.

In een studie naar toxiciteit bij jonge dieren, waarbij dapagliflozine vanaf dag 21 na de geboorte tot dag 90 na de geboorte rechtstreeks aan jonge ratten werd toegediend, werden bij alle doseringen nierbekken- en tubulaire dilataties gemeld; de blootstelling van de jongen bij de laagst geteste dosis was ≥ 15 keer de maximaal aanbevolen dosis voor de mens. Deze bevindingen hielden verband met dosisgerelateerde toenames in niergewicht en macroscopische niervergroting die bij alle doses werden waargenomen. De nierbekken- en tubulaire dilataties die bij jonge dieren werden waargenomen, verdwenen niet volledig binnen de herstelperiode van ongeveer één maand.

In een afzonderlijk studie naar pre- en postnatale ontwikkeling kregen moederratten vanaf dag 6 van de dracht tot dag 21 na de geboorte een dosis toegediend, en werden de jongen indirect blootgesteld in de baarmoeder en tijdens de lactatie. (Er werd een satellietstudie uitgevoerd om de blootstelling aan dapagliflozine in melk en bij jongen te beoordelen.) Er werd een verhoogde incidentie of ernst van nierbekkendilatatie waargenomen bij volwassen nakomelingen van behandelde moeders, hoewel alleen bij de hoogst geteste dosis (de blootstelling van moeders en jongen aan dapagliflozine was respectievelijk 1415 keer en 137 keer hoger dan de waarden bij de mens bij de maximaal aanbevolen dosis voor de mens). Extra ontwikkelingstoxiciteit bleef beperkt tot dosisgerelateerde verlaging van het lichaamsgewicht van de jongen en werd alleen waargenomen bij doses ≥ 15 mg/kg/dag (geassocieerd met blootstelling van de jongen aan ≥ 29 keer de menselijke waarden bij de maximaal aanbevolen dosis voor de mens). Toxiciteit bij de moeder was alleen zichtbaar bij de hoogst geteste dosis en bleef beperkt tot een tijdelijke afname van het lichaamsgewicht en de voedselconsumptie bij die dosis. Het niveau zonder waargenomen schadelijke effecten (NOAEL) voor ontwikkelingstoxiciteit, de laagst geteste dosis, wordt in verband gebracht met een systemische blootstelling van de moeder die ongeveer 19 keer hoger is dan de maximale aanbevolen dosis voor de mens.

In aanvullende studies naar de embryo-foetale ontwikkeling bij ratten en konijnen werd dapagliflozine toegediend gedurende intervallen die samenvielen met de belangrijkste periodes van organogenese bij elke soort. Bij konijnen werden bij geen van de geteste doses toxiciteit voor de moeder of de ontwikkeling waargenomen; de hoogste geteste dosis gaat gepaard met een systemische blootstelling die ongeveer 1191 keer hoger is dan de maximaal aanbevolen dosis voor de mens. Bij ratten was dapagliflozine niet dodelijk voor de embryo of teratogeen bij blootstelling tot 1441 keer de maximaal aanbevolen dosis voor de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Cellulose, microkristallijn
Lactosemonohydraat
Natriumzetmeelglycolaat type A
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Polyvinylalcohol, gedeeltelijk gehydrolyseerd
IJzeroxide geel
Macrogol
Talk
IJzeroxide rood

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

OPA/Alu/PVC-Alu-blisterverpakkingen (geperforeerd of niet geperforeerd) met 28, 30 of 98 filmomhulde tabletten. Elke blisterstrip bevat 10 of 7 filmomhulde tabletten. De blisterverpakkingen zijn verpakt in kartonnen dozen.

OPA/Alu/PVC-Alu geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen met 28x1 of 98x1 filmomhulde tabletten. Elke blisterstrip bevat 7 filmomhulde tabletten. De blisterverpakkingen zijn verpakt in kartonnen dozen.

OPA/Alu/PVC-Alu blisterverpakkingen (kalenderverpakking) met 28 filmomhulde tabletten. Elke blisterstrip bevat 7 filmomhulde tabletten. De blisterverpakkingen zijn verpakt in kartonnen dozen.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Viatrix Healthcare
Terhulpseseenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

BE665706

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 05/02/2026

Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 02/2026