



01 November 2021

**Belangrijke risico-informatie: FORXIGA® (dapagliflozine) dient niet langer te worden gebruikt voor de behandeling van diabetes mellitus type 1**

Geachte heer/mevrouw,

In overleg met het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) wil AstraZeneca u informeren over het volgende:

**Samenvatting**

- **Met ingang van 25 Oktober 2021 is Forxiga (dapagliflozine) niet langer geregistreerd voor de behandeling van patiënten met diabetes mellitus type 1 (DM1). Gebruik het medicijn niet langer in deze populatie. Dit advies is gebaseerd op de beslissing van AstraZeneca om de DM1-indicatie voor dapagliflozine 5mg te verwijderen.**
- **Diabetische ketoacidose (DKA) is een bekende bijwerking van dapagliflozine. Tijdens DM1-onderzoeken met dapagliflozine werd DKA vaak gemeld (bij tenminste 1 op de 100 patiënten).**
- **De extra risicobeperkende maatregelen voor zorgverleners en patiënten om het risico op DKA te minimaliseren tijdens het gebruik van dapagliflozine bij DM1, zijn niet langer beschikbaar.**
- **Neem de beslissing tot stopzetting van dapagliflozine bij patiënten met DM1 in overleg met een arts die gespecialiseerd is in diabeteszorg. Voer de beslissing zo snel als klinisch praktisch haalbaar is uit.**
- **Aanbevolen is om na het stoppen van de behandeling met dapagliflozine regelmatig bloedglucosecontroles uit te voeren. Verhoog de insulinedosis voorzichtig om het risico op hypoglykemie te minimaliseren.**

**Aanvullende informatie**

Gebruik dapagliflozine niet langer voor de behandeling van patiënten met DM1 als aanvulling op insuline bij patiënten met een BMI  $\geq$  27 kg/m<sup>2</sup>, wanneer insuline alleen geen adequate bloedglucoseregulatie geeft ondanks optimale insulinetherapie.

AstraZeneca heeft de beslissing genomen om de DM1-indicatie voor dapagliflozine 5mg te verwijderen. Dit heeft geen invloed op de andere indicaties van dapagliflozine 5mg en 10mg. Dapagliflozine blijft geregistreerd voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van type 2 diabetes mellitus, voor de behandeling van symptomatisch, chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractie en voor de behandeling van chronische nierschade.

Bij het gebruik van dapagliflozine 5mg voor de behandeling van DM1 waren extra risicobeperkende maatregelen nodig, zoals een waarschuwingskaart voor patiënten en een brochure voor zorgverleners. Als gevolg van de verwijdering van de DM1-indicatie bij dapagliflozine 5mg is het extra risicobeperkende materiaal niet langer beschikbaar.

### **Melden van bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb**

Het is belangrijk om bijwerkingen te blijven melden die worden ervaren door patiënten die met dapagliflozine worden behandeld in overeenstemming met de relevante regelgeving op het gebied van geneesmiddelenbewaking. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

### **Contactinformatie**

Indien u vragen heeft of meer informatie wenst met betrekking tot Forxiga kunt u contact opnemen met de medische adviseur Cardiovasculair Management van AstraZeneca.

Met vriendelijke groet,  
Medisch directeur AstraZeneca Nederland

NB: Deze DHPC is verstuurd aan de volgende zorgverleners:

- Openbare apothekers en apothekers werkzaam in politieken (inclusief in opleiding)
- Internisten met subspecialisatie/aandachtsgebied endocrinologie (inclusief i.o.)
- Internisten met aandachtsgebied Diabetes (inclusief i.o.)
- Diabetes verpleegkundige afdeling endocrinologie/diabetes (inclusief i.o.)

Bijlagen:

- De gewijzigde officiële productinformatie is te vinden op [www.Geneesmiddeleninformatiebank.nl](http://www.Geneesmiddeleninformatiebank.nl) (SmPC: SmPC bijlage 1 Forxiga 5mg verwijderd, Forxiga 5 mg dosering toegevoegd aan Forxiga 10 mg dosering, wijzigingen in rubrieken 1,2,3,4.2,4.4, 6.5, 8 van de SmPC; Bijsluiters: Bijsluiters Forxiga 5 mg verwijderd, Forxiga 5 mg dosering toegevoegd aan Forxiga 10 mg dosering, wijzigingen rubrieken 2 en 6 van de bijsluiters).
- Link naar aRMM voor patiënten:  
<http://www.rmm-forxiga-patient.nl/>  
(deze link blijft beschikbaar tot 25 November 2021)
- Link naar aRMM voor zorgverlener:  
<http://www.rmm-forxiga-hcp.nl/>  
(deze link blijft beschikbaar tot 25 November 2021)

Belangrijke, niet-commerciële risico-informatie over een farmaceutisch product

## **Verkorte productinformatie Forxiga 5 en 10 mg filmomhulde tabletten**

**(september 2021). Farmaceutische vorm en samenstelling:** Elke tablet bevat dapagliflozinepropanediolmonohydraat, overeenkomend met respectievelijk 5 mg of 10 mg dapagliflozine. **Farmacotherapeutische groep:** Geneesmiddelen gebruikt bij diabetes, andere bloedglucoseverlagende geneesmiddelen, uitgezonderd insulines. **ATC-code:** A10BK01. **Indicatie:** Diabetes mellitus type 2 (DM2): bij volwassenen voor de behandeling van onvoldoende gereguleerde DM2 als aanvulling op dieet en lichaamsbeweging: a) als monotherapie wanneer metformine ongeschikt wordt geacht vanwege onverdraagbaarheid; b) als aanvulling op andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes type 2. Hartfalen (HF): bij volwassenen voor de behandeling van symptomatisch chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractie. Chronische nierschade (CNS): bij volwassenen voor de behandeling van chronische nierschade. **Dosering:** DM2: De aanbevolen dosering is 10 mg Forxiga eenmaal daags. Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (LI) wordt 5 mg als startdosis aangeraden, als dit goed wordt verdragen, kan de dosis worden verhoogd naar 10 mg als dit geïndiceerd is. HF en CNS: De aanbevolen dosering is 10 mg dapagliflozine eenmaal daags. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor een van de hulpstoffen. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Forxiga mag niet worden gebruikt voor behandeling van diabetes mellitus type 1. Nierinsufficiëntie (NI): Het wordt niet aanbevolen dapagliflozine te starten bij GFR < 25 ml/min. Als GFR < 45 ml/min wordt, moet bij DM2 aanvullende glucoseverlagende behandeling worden overwogen als verdere glykemische controle nodig is. LI: Blootstelling aan Forxiga is verhoogd bij ernstige LI. De werking van Forxiga leidt tot verhoogde diurese wat kan leiden tot matige bloeddrukverlaging. Verhoogd risico op volumedepletie en/of hypotensie: Voorzichtigheid is geboden als door Forxiga geïnduceerde bloeddrukdaling mogelijk risicovol is. Bij gelijktijdige condities die kunnen leiden tot volumedepletie, wordt een zorgvuldige controle van de volumestatus aanbevolen. Het wordt aanbevolen om de behandeling met Forxiga tijdelijk te onderbreken bij patiënten die volumedepletie ontwikkelen, totdat dit is gecorrigeerd. Oudere patiënten kunnen een verhoogd risico hebben op volumedepletie, hebben een grotere kans op verminderde nierfunctie en/of om behandeld te worden met diuretica en/of met bloeddrukverlagende middelen die de nierfunctie kunnen veranderen (zoals ACE-remmers en ARB's). Diabetische ketoacidose (DKA): Zeldzame gevallen van DKA, inclusief levensbedreigende en fatale gevallen, zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met SGLT2-remmers, inclusief dapagliflozine. In een aantal gevallen was de openbaring atypisch, met slechts matig verhoogde bloedglucosewaarden, < 14 mmol/l (250 mg/dl). Patiënten dienen onmiddellijk onderzocht te worden op DKA zodra specifieke symptomen optreden, ongeacht de bloedglucosespiegel. Bij vermoedelijke of vastgestelde DKA dient behandeling met Forxiga onmiddellijk gestopt te worden. De behandeling dient onderbroken te worden bij ziekenhuisopnamen voor grote chirurgische ingrepen of ernstige acute medische aandoeningen. Ketonmonitoring wordt aanbevolen bij deze patiënten, bij voorkeur in het bloed. Bij normale ketonwaarden en stabiele toestand van de patiënt, kan dapagliflozine worden herstart. Voorafgaand aan de start met dapagliflozine moeten predisponerende factoren voor ketoacidose in de voorgeschiedenis overwogen worden. SGLT2-remmers dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die mogelijke een hoger risico lopen op DKA. Bij patiënten die DKA ervaren tijdens behandeling met SGLT2-remmers wordt een herstart niet aanbevolen, tenzij andere duidelijke precipiterende factoren worden vastgesteld en opgelost. Fournier-gangreen: Gevallen zijn gemeld bij gebruik van SGLT2-remmers. Dit is een zeldzaam maar ernstig en potentieel

levensbedreigend voorval. Patiënten dienen bij combinatie van pijn, gevoeligheid, erytheem of zwelling in het genitale of perineale gebied met koorts of malaise een arts te raadplegen. Een urogenitale infectie of perineaal abces kan aan necrotiserende fasciitis voorafgaan. Als dit vermoed wordt, dient toediening van Forxiga te worden stopgezet en onmiddellijk behandeling (o.a. antibiotica en chirurgisch debridement) te worden ingesteld.

**Urineweginfecties:** Door het werkingsmechanisme zullen patiënten die Forxiga krijgen positief testen op glucose in hun urine. Glucose in de urine kan het risico op urineweginfecties verhogen; tijdens pyelonefritis/urosepsis moet worden overwogen tijdelijk te stoppen met Forxiga. **Amputatie van onderste ledematen:** Toename van het aantal gevallen (voornamelijk van de teen) is waargenomen in klinische lange-termijnstudies bij DM2 met SGLT2-remmers. Het is belangrijk om patiënten met DM te begeleiden bij routinematig preventieve voetzorg. **Lactose:** Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoening galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. **Zwangerschap/borstvoeding:** Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met Forxiga te worden gestaakt. Forxiga mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven. **Interacties:** Forxiga kan het diuretisch effect van thiazide- en lisdiuretica versterken met mogelijk een verhoogd risico op dehydratatie en hypotensie. Bij DM2-patiënten kan bij gecombineerd gebruik met Forxiga een lagere dosering insuline of insulinesecretie-bevorderende middelen zoals sulfonylureumderivaten (SU) nodig zijn om het risico op hypoglykemie te verkleinen. Monitoren van bloedglucoseregulatie met de 1,5-AG test is onbetrouwbaar bij patiënten die SGLT2-remmers gebruiken en wordt niet aanbevolen. **Bijwerkingen:** Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ): hypoglykemie (bij gebruik met SU of insuline). Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): vulvovaginitis, balanitis en gerelateerde genitale infecties, urineweginfectie, duizeligheid, rash, rugpijn, dysurie, polyurie, verhoogd hematocriet, verminderde nierklaring creatinine gedurende initiële behandeling, dyslipidemie. Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ): schimmelinfectie, volumedepletie, dorst, obstipatie, droge mond, nycturie, vulvovaginale pruritus, genitale pruritus, verhoogd bloedcreatinine gedurende initiële behandeling, verhoogd bloedureum, gewichtsafname. Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ): DKA (wanneer gebruikt bij DM2). Zeer zelden ( $< 1/10.000$ ): Fournier-gangreen, angio-oedeem. **Afleverstatus:** U.R., volledige vergoeding onder voorwaarden. **Uitgebreide productinformatie:** Voor de volledige productinformatie wordt verwezen naar de SPC-tekst op [www.astrazeneca.nl](http://www.astrazeneca.nl). Voor overige informatie: AstraZeneca BV, Postbus 599, 2700 AN Zoetermeer. Tel. 079 363 2222. NL-8029/exp.10.2023