

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Forxiga 5 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje monohydrát dapagliflozín propándiolu, čo zodpovedá 5 mg dapagliflozínu (dapagliflozin).

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna 5 mg tableta obsahuje 25 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Žlté, bikonvexné, v priemere 0,7 cm okrúhle filmom obalené tablety s vyrytým označením „5“ na jednej strane a „1427“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Diabetes mellitus 2. typu

Forxiga je indikovaná dospelým pacientom na liečbu nedostatočne kontrolovaného diabetes mellitus 2. typu ako doplnková liečba k diéte a pohybovej aktivite.

- ako monoterapia, keď sa užívanie metformínu kvôli neznášanlivosti považuje za nevhodné.
- ako doplnok k iným liekom na liečbu diabetes mellitus 2. typu.

Výsledky štúdií s ohľadom na kombináciu terapií, účinky na kontrolu glykémie, kardiovaskulárne udalosti a skúmané populácie, pozri časti 4.4, 4.5 a 5.1.

Diabetes mellitus 1. typu

Forxiga je indikovaná dospelým pacientom na liečbu nedostatočne kontrolovaného diabetes mellitus 1. typu ako doplnková liečba k inzulínu u pacientov s BMI ≥ 27 kg/m², keď samotný inzulín napriek optimálnej inzulínovej terapii neposkytuje dostatočnú kontrolu glykémie.

Srdcové zlyhávanie

Forxiga je indikovaná dospelým pacientom na liečbu symptomatického chronického srdcového zlyhávania so zníženou ejekčnou frakciou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Diabetes mellitus 2. typu

Odporúčaná dávka je 10 mg dapagliflozínu jedenkrát denne.

Ak sa dapagliflozín používa v kombinácii s inzulínom alebo látkami stimulujúcimi sekréciu inzulínu, ako je sulfonylurea, môže sa zväziť nižšia dávka inzulínu alebo látok stimulujúcich sekréciu inzulínu na zníženie rizika hypoglykémie (pozri časti 4.5 a 4.8).

Diabetes mellitus 1. typu

Liečbu Forxigou má začať a mať pod dohľadom špecialista v liečbe diabetu 1. typu.

Odporúčaná dávka je 5 mg jedenkrát denne.

Dapagliflozín sa musí podávať len ako doplnková liečba k inzulínu.

Pred začatím liečby dapagliflozínom

- Je potrebné zhodnotiť rizikové faktory pre diabetickú ketoacidózu (DKA) (pozri časť 4.4).
- Je potrebné zabezpečiť normálnu hladinu ketónov. Ak sú ketóny zvýšené (hladina beta-hydroxybutyrátu v krvi vyššia ako 0,6 mmol/l alebo ketóny v moči na jeden krížik (+)), liečba dapagliflozínom sa nemá začať, kým hladina ketónov nie je v norme (pozri časť 4.4).
- Je potrebné zabezpečiť, aby si pacient dokázal sledovať hladinu ketónov.
- Odporúča sa, aby si pacienti zmerali niekoľkokrát východiskové hladiny ketónov v priebehu jedného až dvoch týždňov pred začiatkom liečby dapagliflozínom a aby vedeli, ako ich správanie a ochorenia ovplyvňujú hladinu ketónov.
- V rámci špeciálneho tréningu je potrebné informovať pacientov o riziku DKA, o tom ako rozpoznať rizikové faktory DKA, prejavy alebo príznaky, ako a kedy sledovať hladinu ketónov a aké kroky vykonať pri zvýšených hladinách ketónov (pozri časť 4.4).
- Pred nasadením dapagliflozínu sa odporúča korekcia deplécie objemu u pacientov s týmto ochorením (pozri časť 4.4).

Je možné zväziť zníženie prvej bolusovej dávky inzulínu o 20 % v čase jedla, aby sa zabránilo hypoglykémii s prvou dávkou dapagliflozínu. Následné bolusové dávky sa majú individuálne upraviť na základe výsledkov glukózy v krvi. Pri zahájení liečby dapagliflozínom sa neodporúča zníženie dávky bazálneho inzulínu. Následne sa má dávka bazálneho inzulínu upraviť na základe výsledkov glukózy v krvi. Ak je to potrebné, má sa opatrne znížiť dávka inzulínu, aby sa zabránilo ketóze a DKA.

Sledovanie hladiny ketónov počas liečby

Počas prvých jeden až dvoch týždňov liečby dapagliflozínom sa má pravidelne sledovať hladina ketónov, neskôr sa má frekvencia testovania hladiny ketónov individuálne upraviť podľa životného štýlu pacienta a/alebo rizikových faktorov (pozri časť 4.4).

Je potrebné pacientov informovať o tom, aké kroky treba vykonať pri zvýšení hladiny ketónov. Odporúčané opatrenia sú uvedené v tabuľke 1. Uprednostňuje sa meranie hladiny ketónov v krvi pred meraním v moči.

Tabuľka 1

Klinické štádium	Hladina ketónov v krvi (beta-hydroxybutyrát)	Hladina ketónov v moči	Opatrenia
Ketonémia	0,6-1,5 mmol/l	Stopy alebo nízka hladina +	Pacient môže potrebovať ďalšiu dávku inzulínu a napiť sa vody. Pacient si má zmerať hladinu glukózy v krvi a zväziť užitie ďalších sacharidov, ak je hladina glukózy v norme alebo nízka. Hladina ketónov sa má zmerať opäť po dvoch hodinách.

			Pacient má ihneď vyhľadať lekársku pomoc a prestať užívať dapagliflozín, ak sa hladina ketónov nemení a príznaky pretrvávajú.
Hroziaca DKA	> 1,5-3,0 mmol/l	Stredne vysoká hladina ++	Pacient má ihneď vyhľadať lekársku pomoc a prestať užívať dapagliflozín. Pacient môže potrebovať ďalšiu dávku inzulínu a napiť sa vody. Pacient si má zmerať hladinu glukózy v krvi a zvážiť užitie ďalších sacharidov, ak je hladina glukózy v norme alebo nízka. Hladina ketónov sa má zmerať opäť po dvoch hodinách.
Pravdepodobná DKA	> 3,0 mmol/l	Vysoká až veľmi vysoká hladina +++ / +++++	Pacient má ísť okamžite na pohotovosť a prestať užívať dapagliflozín. Pacient môže potrebovať ďalšiu dávku inzulínu a napiť sa vody. Pacient si má zmerať hladinu glukózy v krvi a zvážiť užitie ďalších sacharidov, ak je hladina glukózy v norme alebo nízka.

Srdcové zlyhávanie

Odporúčaná dávka je 10 mg dapagliflozínu jedenkrát denne.

V štúdií DAPA-HF sa dapagliflozín podával spolu s ďalšími liekmi na srdcové zlyhávanie (pozri časť 5.1).

Osobitné skupiny pacientov

Liečba diabetes mellitus u pacientov s poruchou funkcie obličiek

Vzhľadom na to, že glykemická účinnosť závisí od funkcie obličiek, Forxiga sa nemá nasadiť na zlepšenie kontroly glykémie u pacientov s rýchlosťou glomerulárnej filtrácie [GFR] < 60 ml/min a má sa vysadiť v prípade GFR trvale nižšieho ako 45 ml/min (pozri časti 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

Na základe funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky.

Liečba srdcového zlyhávania u pacientov s poruchou funkcie obličiek

Na základe funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 4.4).

K dispozícii sú obmedzené skúsenosti s dapagliflozínom v liečbe srdcového zlyhávania u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa odporúča začiatková dávka 5 mg. Pokiaľ sa dobre znáša, môže byť dávka zvýšená na 10 mg, ak je to indikované (pozri časti 4.1 v SPC pre silu 10 mg, 4.4 a 5.2).

Pacienti s diabetes mellitus 1. typu

Forxiga 10 mg sa neodporúča na liečbu srdcového zlyhávania u pacientov s diabetes mellitus 1. typu (pozri časť 4.4).

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Nie je odporúčaná žiadna úprava dávky v závislosti od veku.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť dapagliflozínu u detí vo veku 0 až < 18 rokov nebola doteraz stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Forxiga sa môže užívať perorálne jedenkrát denne s jedlom alebo bez jedla kedykoľvek počas dňa. Tablety sa majú prehltnúť celé.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Porucha funkcie obličiek

Liečba diabetes mellitus

Glykemická účinnosť dapagliflozínu závisí od funkcie obličiek a účinnosť je znížená u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek a pravdepodobne chýba u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.2, 5.1 a 5.2). U jedincov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min) mal vyšší podiel pacientov liečených dapagliflozínom v porovnaní s placebom nežiaduce reakcie vo zvýšení kreatinínu, fosforu, parathormónu (PTH) a hypotenzii.

Forxiga sa nemá nasadiť na zlepšenie kontroly glykémie pri liečbe diabetes mellitus u pacientov s GFR < 60 ml/min a má sa vysadiť v prípade GFR trvale nižšieho ako 45 ml/min. Forxiga sa neskúmala u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min) alebo s ochorením obličiek v terminálnom štádiu (end stage renal disease, ESRD).

Monitorovanie funkcie obličiek sa odporúča nasledovne:

- Pred začatím liečby dapagliflozínom a potom najmenej raz ročne (pozri časti 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2).
- Pred začatím súbežného užívania liekov, ktoré môžu znížiť funkciu obličiek a potom v pravidelných intervaloch.
- Pri funkcii obličiek s GFR < 60 ml/min najmenej 2 až 4-krát za rok.

Liečba srdcového zlyhávania

K dispozícii sú obmedzené skúsenosti s dapagliflozínom v liečbe srdcového zlyhávania u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min).

U pacientov liečených dapagliflozínom na srdcové zlyhávania aj na diabetes mellitus 2. typu sa má pri pretrvávajúcom poklese GFR pod 45 ml/min zvážiť prídavná liečba znižujúca hladinu glukózy.

Porucha funkcie pečene

K dispozícii sú len obmedzené skúsenosti u pacientov s poruchou funkcie pečene z klinických štúdií. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene je zvýšená expozícia dapagliflozínu (pozri časti 4.2 a 5.2).

Použitie u pacientov s rizikom deplécie objemu a/alebo hypotenziou

Vzhľadom na mechanizmus účinku dapagliflozín zvyšuje diurézu, ktorá môže viesť k miernemu poklesu krvného tlaku pozorovanému v klinických štúdiách (pozri časť 5.1). Toto môže byť výraznejšie u pacientov s veľmi vysokou koncentráciou glukózy v krvi.

Opatrnosť je potrebná u pacientov, u ktorých by dapagliflozínom privedený pokles krvného tlaku mohol predstavovať riziko, ako sú pacienti na antihypertenznej liečbe s anamnézou hypotenzie alebo starší pacienti.

V prípade pridružených stavov, ktoré môžu viesť k deplécii objemu (napr. gastrointestinálne ochorenie), sa odporúča starostlivo sledovať stav objemu (napr. fyzikálne vyšetrenie, meranie krvného tlaku, laboratórne testy vrátane hematokritu a elektrolytov). U pacientov, u ktorých sa vyvinula deplécia objemu, sa odporúča dočasné prerušenie liečby dapagliflozínom, pokiaľ sa neupraví deplécia (pozri časť 4.8).

Diabetická ketoacidóza

U pacientov so zvýšeným rizikom DKA sa majú inhibítory sodíko-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2) používať s opatrnosťou. Pacienti, u ktorých môže byť vyššie riziko DKA, zahŕňajú pacientov s nízkou funkčnou rezervou beta-buniek (napr. pacienti s diabetom 1. typu, pacienti s diabetom 2. typu s nízkou hladinou C-peptidu alebo s latentným autoimunitným diabetom u dospelých (LADA) alebo pacienti s pankreatitídou v anamnéze), pacienti so stavmi vedúcimi k obmedzenému príjmu potravy alebo závažnej dehydratácii, pacienti, u ktorých sú dávky inzulínu znížené a pacienti so zvýšenou potrebou inzulínu z dôvodu akútneho ochorenia, chirurgického zákroku alebo nadmerného požívania alkoholu.

Riziko výskytu diabetickej ketoacidózy sa musí zvážiť v prípade nešpecifických symptómov ako sú nauzea, vracanie, anorexia, bolesť brucha, nadmerný smäd, ťažkosti s dýchaním, zmätenosť, neobvyklá únava alebo ospalosť. Ak sa vyskytnú tieto príznaky, pacienti majú byť okamžite vyšetrení na ketoacidózu, bez ohľadu na hladinu glukózy v krvi.

Pred začatím liečby dapagliflozínom sa majú zvážiť faktory v anamnéze pacienta, ktoré by ho mohli predisponovať ku ketoacidóze.

Liečba sa má prerušiť u pacientov hospitalizovaných kvôli závažným chirurgickým zákrokom alebo akútnym závažným ochoreniam. U týchto pacientov sa odporúča sledovať hladinu ketónov. Uprednostňuje sa meranie hladiny ketónov v krvi namiesto moču. Liečba dapagliflozínom sa môže opäť začať, ak je hladina ketónov normálna a stav pacienta je stabilizovaný.

Diabetes mellitus 2. typu

U pacientov liečených inhibítormi SGLT2, vrátane dapagliflozínu, boli hlásené zriedkavé prípady DKA, vrátane život ohrozujúcich a fatálnych prípadov. V mnohých prípadoch bol prejav tohto stavu atypický len s mierne zvýšenými hodnotami glukózy v krvi, menej ako 14 mmol/l (250 mg/dl).

U pacientov so suspektou alebo diagnostikovanou DKA sa má liečba dapagliflozínom okamžite prerušiť.

Obnovenie liečby inhibítormi SGLT2 u pacientov s anamnézou DKA prítomnou počas liečby inhibítormi SGLT2 sa neodporúča, pokiaľ nebol identifikovaný a odstránený iný jednoznačný spúšťač faktor.

Diabetes mellitus 1. typu

Dapagliflozín sa neskúmal v liečbe srdcového zlyhávania u pacientov s diabetes mellitus 1. typu. Liečba týchto pacientov dapagliflozínom v dávke 10 mg sa neodporúča.

V štúdiách s diabetes mellitus 1. typu s dapagliflozínom mali pacienti vyšší výskyt DKA v porovnaní s placebovou skupinou (pozri časť 4.8).

Pred začatím liečby dapagliflozínom

Pred začatím liečby je potrebné u pacientov posúdiť riziko DKA.

Liečba dapagliflozínom sa nemá začať, ak je u pacientov vyššie riziko DKA, ako sú:

- Pacienti s nízkymi potrebami inzulínu.
- Pacienti, ktorí nedostávajú optimálnu dávku inzulínu alebo ktorí mali nedávno problémy s dodržiavaním liečby alebo sa u nich opakovali chyby pri dávkovaní inzulínu a ktorí pravdepodobne nebudú dodržiavať adekvátne dávkovanie inzulínu.
- Pacienti so zvýšenou potrebou inzulínu v dôsledku akútneho ochorenia alebo operácie.
- Pacienti, ktorí trvajú na udržiavaní kalorického obmedzenia, obmedzenia sacharidov alebo ketogénnej diéty alebo ktorí sú chronicky poddávovaní inzulínom (napr. aby zostali v lipolytickom stave).
- Pacienti s nedávnou alebo opakovanou DKA v anamnéze.
- Pacienti so zvýšenými hladinami ketónov (hladina BHB je vyššia ako 0,6 mmol/l alebo ketónov v moči na jeden krížik (+)). Ak sú ketóny zvýšené (hladina beta-hydroxybutyrátu v krvi 0,6 mmol/l alebo vyššia), liečba dapagliflozínom sa nemá začať, kým hladina ketónov nie je v norme (pozri časť 4.2).
- Pacienti, ktorí nie sú schopní alebo ochotní sledovať si hladinu ketónov.
- Pacienti s nadmerným požívaním alkoholu alebo nelegálnych návykových látok.

Pacienti, ktorí používajú inzulínovú pumpu, majú vyššie riziko DKA a je potrebné, aby mali skúsenosti s používaním pumpy, bežných postupov pri odstraňovaní porúch, ktoré sa vyskytujú pri prerušení podávania inzulínu prostredníctvom pumpy (problémy s miestom vpichu, upchaté hadičky, prázdny zásobník, atď.) a v prípade potreby s používaním doplnkových inzulínových injekcií perom alebo injekčnou striekačkou v prípade poruchy pumpy. Pacienti majú zvážiť sledovanie hladín ketónov tri až štyri hodiny po výmene pumpy. Pacienti, ktorí používajú pumpu, si majú skontrolovať hladinu ketónov aj pri akomkoľvek podozrení na prerušenie podávania inzulínu bez ohľadu na hladinu glukózy v krvi. Injekcie inzulínu sa majú podať v priebehu 2 hodín od nevysvetliteľne vysokej hladiny glukózy/ketónov v krvi a liečba dapagliflozínom sa má prerušiť.

- Je dôležité poučiť pacientov o riziku DKA a zdôrazniť, že DKA sa môže vyskytnúť aj vtedy, keď hladina glukózy v krvi je nižšia ako 14 mmol/l (250 mg/dl).
- Je dôležité poučiť pacientov o tom, ako rozpoznať rizikové faktory, ktoré môžu predisponovať ku ketóze (vrátane ketózy spôsobenej hladom) a DKA a ako rozpoznať prejavy alebo príznaky DKA.
- Dapagliflozín sa má podávať len pacientom, ktorí sú schopní sledovať si hladinu ketónov a sú poučení, kedy je najvhodnejšie merať túto hladinu.
- Dapagliflozín sa má podávať iba pacientom, ktorí majú k dispozícii pomôcky na testovanie hladiny ketónov a s okamžitým prístupom k lekárovi, ak je hladina ketónov v krvi alebo v moči zvýšená.
- Je dôležité poučiť pacientov o tom, aké kroky treba vykonať pri podozrení na ketózu/DKA a kedy treba prerušiť liečbu dapagliflozínom (pozri časť 4.2).
- DKA sa má liečiť podľa štandardných postupov. Okrem hydratácie a ďalšieho rýchlo účinkujúceho inzulínu sa môže vyžadovať doplnkový prísun sacharidov (pozri tabuľku 1 v časti 4.2).

U pacientov so suspektnou alebo diagnostikovanou DKA sa má liečba dapagliflozínom okamžite prerušiť.

Obnovenie liečby inhibítorom SGLT2 u pacientov s anamnézou DKA prítomnou počas liečby inhibítorom SGLT2 sa neodporúča, pokiaľ nebol identifikovaný a odstránený iný jednoznačný spúšťač faktor.

Počas liečby dapagliflozínom

- Liečba inzulínom sa má neustále optimalizovať.
- Ak je potrebné zabrániť hypoglykémii, dávka inzulínu sa má znižovať opatrne, aby sa zabránilo ketóze a DKA (pozri časť 4.2).
- V prípade výrazného zníženia potreby inzulínu sa má zvážiť vysadenie dapagliflozínu.

Sledovanie ketónov

Je potrebné poučiť pacienta, aby si sledoval hladinu ketónov (v moči alebo v krvi), ak sa objavia prejavy alebo príznaky ketoacidózy. Uprednostňuje sa meranie hladín ketónov v krvi pred meraním v moči. Ketóny sa majú sledovať pravidelne počas prvých jeden až dvoch týždňov, potom je potrebné frekvenciu testovania hladiny ketónov individuálne upraviť podľa životného štýlu pacienta a/alebo rizikových faktorov (pozri časť 4.2). Hladina ketónov sa má kontrolovať aj v situáciách, ktoré môžu predisponovať alebo zvyšovať riziko DKA.

Je potrebné pacientov informovať o tom, aké kroky je potrebné vykonať, ak sú zvýšené hladiny ketónov. Odporúčané opatrenia sú uvedené v tabuľke 1 (pozri časť 4.2).

Nekrotizujúca fasciitída perinea (Fournierova gangréna)

U pacientov a pacientok užívajúcich inhibítory SGLT2 boli po uvedení lieku na trh hlásené prípady nekrotizujúcej fasciitídy perinea (známej tiež ako Fournierova gangréna) (pozri časť 4.8). Ide o zriedkavú, ale závažnú a potenciálne život ohrozujúcu udalosť, ktorá vyžaduje urgentný chirurgický zákrok a antibiotickú liečbu.

Pacientov je potrebné upozorniť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich vyskytne kombinácia príznakov zahŕňajúcich bolesť, citlivosť, erytém alebo opuch v oblasti genitálií alebo perinea spolu s horúčkou alebo malátnosťou. Lekár si má byť vedomý, že nekrotizujúcej fasciitíde môže predchádzať urogenitálna infekcia alebo perineálny absces. V prípade podozrenia na Fournierovu gangrénu sa má podávanie Forxigy prerušiť a má sa urýchlene začať liečba (zahŕňajúca antibiotiká a chirurgickú excíziu a vyčistenie rany).

Infekcie močových ciest

Vylučovanie glukózy močom môže súvisieť so zvýšeným rizikom infekcie močových ciest; preto sa má počas liečby pyelonefritídy alebo urosepsy zvážiť dočasné prerušenie liečby dapagliflozínom.

Starší pacienti (> 65 rokov)

Starší pacienti môžu mať zvýšené riziko vzniku deplécie objemu a je u nich väčšia pravdepodobnosť, že budú liečení diuretikami.

U starších pacientov je väčšia pravdepodobnosť, že majú poruchu funkcie obličiek a/alebo sú liečení antihypertenzívnymi liekmi, ktoré môžu spôsobiť zmeny renálnych funkcií, ako sú inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (angiotensin converting enzyme inhibitors, ACE-I) a blokátory receptorov typu 1 pre angiotenzín II (angiotensin II type 1 receptor blockers, ARB). Na starších pacientov sa vzťahujú tie isté odporúčania s ohľadom na funkciu obličiek ako na ostatných pacientov (pozri časti 4.2, 4.4, 4.8 a 5.1).

Srdcové zlyhávanie

Skúsenosti s dapagliflozínom u pacientov so srdcovým zlyhávaním triedy IV podľa klasifikácie NYHA sú obmedzené.

Amputácie dolných končatín

V dlhodobých klinických štúdiách s diabetes mellitus 2. typu s inhibítormi SGLT2 sa pozoroval zvýšený počet prípadov amputácie dolných končatín (hlavne prstov). Nie je známe, či sa jedná

o skupinový účinok. Je dôležité odporučiť pacientom s diabetom pravidelnú preventívnu starostlivosť o chodidlá.

Laboratórne vyšetrenie moču

Vzhľadom k mechanizmu účinku, budú mať pacienti užívajúci Forxigu test na glukózu v moči pozitívny.

Laktóza

Tablety obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkového deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

Diuretiká

Dapagliflozín sa môže pridať k diuretickému účinku tiazidu a slučkových diuretík a môže zvýšiť riziko dehydratácie a hypotenzie (pozri časť 4.4).

Inzulín a látky stimulujúce sekréciu inzulínu

Inzulín a látky stimulujúce sekréciu inzulínu, ako je sulfonylurea, spôsobujú hypoglykémii. Preto sa môže vyžadovať nižšia dávka inzulínu alebo látok stimulujúcich sekréciu inzulínu, aby sa znížilo riziko hypoglykémie pri použití v kombinácii s dapagliflozínom u pacientov s diabetes mellitus 2. typu (pozri časti 4.2 a 4.8).

U pacientov s diabetes mellitus 1. typu a známym rizikom častej alebo závažnej hypoglykémie, môže byť potrebné znížiť dávku inzulínu v čase zahájenia liečby dapagliflozínom, aby sa znížilo riziko hypoglykémie. V prípade potreby sa má dávka inzulínu znižovať opatrne, aby sa zabránilo ketóze a DKA (pozri časť 4.2).

Farmakokinetické interakcie

Dapagliflozín sa metabolizuje hlavne konjugáciou na glukuronid sprostredkovanou UDP-glukuronyltransferázou 1A9 (UGT1A9).

V štúdiách *in vitro* dapagliflozín neinhiboval ani cytochróm P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ani neindukoval CYP1A2, CYP2B6 alebo CYP3A4. Preto sa nepredpokladá, že by dapagliflozín menil metabolický klírens súbežne podávaných liekov, ktoré sú metabolizované týmito enzýmami.

Účinok iných liekov na dapagliflozín

Interakčné štúdie vykonané u zdravých jedincov, väčšinou s jednodávkovým režimom užívania, naznačujú, že farmakokinetika dapagliflozínu sa nemení metformínom, pioglitazónom, sitagliptínom, glimepiridom, voglibózou, hydrochlorotiazidom, bumetanidom, valsartanom alebo simvastatínom.

Po súbežnom podaní dapagliflozínu s rifampicínom (induktor rôznych aktívnych transportérov a enzýmov metabolizujúcich liečivá) sa pozorovalo 22 % zníženie systémovej expozície dapagliflozínu (AUC), ale bez klinicky významného účinku na 24-hodinové vylučovanie glukózy močom. Úprava dávky sa neodporúča. Klinicky významný účinok s inými induktormi (napr. karbamazepín, fenytoín, fenobarbital) sa neočakáva.

Po súbežnom podávaní dapagliflozínu s kyselinou mefenamovou (inhibítor UGT1A9) sa pozorovalo 55 % zvýšenie systémovej expozície dapagliflozínu, ale bez klinicky významného účinku na 24-hodinové vylučovanie glukózy močom. Úprava dávkovania sa neodporúča.

Účinok dapagliflozínu na iné lieky

V interakčných štúdiách vykonaných u zdravých jedincov, väčšinou s jednodávkovým režimom užívania, dapagliflozín nezmenil farmakokinetiku metformínu, pioglitazónu, sitagliptínu, glimepiridu, hydrochlorotiazidu, bumetanidu, valsartanu, digoxínu (substrát P-gp) alebo warfarínu (S-warfarínu, substrátu CYP2C9), alebo antikoagulačné vlastnosti warfarínu stanovené INR. Kombinácia jednej dávky dapagliflozínu 20 mg a simvastatínu (substrátu CYP3A4) vyústila do 19 % zvýšenia AUC simvastatínu a 31 % zvýšenia AUC kyseliny simvastatínovej. Zvýšenia expozícií simvastatínu a kyseliny simvastatínovej sa nepovažujú za klinicky významné.

Interferencia s testom s 1,5-anhydroglucitolom (1,5-AG)

Monitorovanie glykemickej kontroly testom s 1,5-AG sa neodporúča, pretože merania s 1,5-AG sú nespoľahlivé pri hodnotení glykemickej kontroly u pacientov užívajúcich inhibítory SGLT2. Na monitorovanie glykemickej kontroly sa odporúča použiť alternatívne metódy.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití dapagliflozínu u gravidných žien. Štúdie na potkanoch preukázali toxicitu na vývoj obličiek v období, ktoré sa zhoduje s druhým a tretím trimestrom ľudskej gravidity (pozri časť 5.3). Preto sa použitie dapagliflozínu počas druhého a tretieho trimestra gravidity neodporúča.

Ak sa zistí gravidita, liečba dapagliflozínom sa má ukončiť.

Dojčenie

Nie je známe, či sa dapagliflozín a/alebo jeho metabolity vylučujú do materského mlieka u ľudí. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie dapagliflozínu/metabolitov do mlieka, ako aj farmakologicky sprostredkované účinky u dojčených potomkov (pozri časť 5.3). Riziko u novorodencov/dojčiat nie je možné vylúčiť. Dapagliflozín sa nemá užívať počas dojčenia.

Fertilita

Účinok dapagliflozínu na fertilitu u ľudí sa nesledoval. U samcov a samíc potkanov dapagliflozín v žiadnych testovaných dávkach nepreukázali účinky na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Forxiga nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť upozornení na riziko hypoglykémie pri užívaní dapagliflozínu v kombinácii so sulfonylureou alebo inzulínom.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Diabetes mellitus 2. typu

V klinických štúdiách s diabetes mellitus 2. typu bolo viac ako 15 000 pacientov liečených dapagliflozínom.

Primárne hodnotenie bezpečnosti a znášanlivosti sa vykonalo v súhrnnej vopred špecifikovanej analýze 13 krátkodobých (do 24 týždňov) placebom kontrolovaných štúdií s 2 360 jedincami liečenými dapagliflozínom 10 mg a s 2 295 jedincami dostávajúcimi placebo.

V štúdií s dapagliflozínom sledujúcej kardiovaskulárne účinky pri liečbe diabetes mellitus 2. typu (štúdia DECLARE, pozri časť 5.1) dostávalo 8 574 pacientov dapagliflozín 10 mg a 8 569 pacientov dostávalo placebo s mediánom času expozície 48 mesiacov. Celkovo bolo 30 623 pacientorokov expozície dapagliflozínu.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami vo všetkých klinických štúdiách boli genitálne infekcie.

Diabetes mellitus 1. typu

V dvoch placebom kontrolovaných štúdiách u osôb s diabetes mellitus 1. typu bolo 548 osôb liečených 5 mg dapagliflozínu a nastaviteľnou dávkou inzulínu a 532 osôb bolo liečených placebom a nastaviteľnou dávkou inzulínu.

Bezpečnostný profil dapagliflozínu u osôb s diabetes mellitus 1. typu bol podobný ako známy bezpečnostný profil dapagliflozínu u osôb s diabetes mellitus 2. typu. U pacientov s diabetes mellitus 1. typu bola diabetická ketoacidóza hlásená s častou frekvenciou. Pozri „Popis vybraných nežiaducich reakcií“ a časť 4.4.

Srdcové zlyhávanie

V štúdií s dapagliflozínom sledujúcej kardiovaskulárne účinky liečby u pacientov so srdcovým zlyhávaním so zníženou ejekčnou frakciou (štúdia DAPA-HF) bolo 2 368 pacientov liečených 10 mg dapagliflozínu a 2 368 pacientov dostávalo placebo s mediánom času expozície 18 mesiacov. Populácia pacientov zahŕňala pacientov s diabetes mellitus 2. typu a pacientov bez diabetu, a pacientov s eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m².

Celkový bezpečnostný profil dapagliflozínu u pacientov so srdcovým zlyhávaním bol v súlade so známym bezpečnostným profilom dapagliflozínu.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli zistené v placebom kontrolovaných klinických štúdiách a v sledovaní po uvedení lieku na trh. Pre žiadnu sa nezistila súvislosť s dávkou. Nežiaduce reakcie uvedené nižšie sú klasifikované podľa frekvencie a tried orgánových systémov (system organ class, SOC). Kategórie frekvencií sú definované podľa nasledovných pravidiel: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie v placebom kontrolovaných klinických štúdiách^a a postmarketingové skúsenosti

Triedy orgánových systémov	Veľmi časté	Časté*	Menej časté**	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
<i>Infekcie a nádazy</i>		Vulvovaginitída, balanitída a súvisiace genitálne infekcie ^{*,b,c} Infekcia močových ciest ^{*,b,d}	Plesňová infekcia**		Nekrotizujúca fasciitída perinea (Fournierova gangréna) ^{b,i}
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	Hypoglykémia (keď sa použil so SU alebo inzulínom) ^b	Diabetická ketoacidóza (pri diabetes mellitus 1. typu) ^{b,i,k}	Deplécia objemu ^{b,e} Smäd**	Diabetická ketoacidóza (pri diabetes mellitus 2. typu) ^{b,i,k}	
<i>Poruchy nervového systému</i>		Závrat			
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>			Zápcha** Sucho v ústach**		
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		Vyrážka ^j			Angioedém
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>		Bolesť chrbta*			
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>		Dyzúria Polyúria ^{*,f}	Noktúria**		
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>			Vulvovaginálny pruritus** Genitálny pruritus**		
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>		Zvýšenie hematokritu ^g Zníženie renálneho klirensu kreatinínu počas úvodnej liečby ^b Dyslipidémia ^h	Zvýšenie kreatinínu v krvi počas úvodnej liečby ^{*,b} Zvýšenie močoviny v krvi** Zníženie hmotnosti**		

^aTabuľka ukazuje až 24-týždňové (krátkodobé) údaje bez ohľadu na záchrannú liečbu glykémie.

^bĎalšie informácie pozri v súvisiacich odsekoch nižšie.

^cVulvovaginitída, balanitída a súvisiace genitálne infekcie zahŕňajú, napr. preferované termíny: vulvovaginálna mykotická infekcia, vaginálna infekcia, balanitída, genitálna plesňová infekcia, vulvovaginálna kandidóza, vulvovaginitída, kandidová balanitída, genitálna kandidóza, genitálna infekcia, genitálna infekcia u mužov, infekcia penisu, vulvitída, bakteriálna vaginitída a absces vulvy.

^dInfekcia močových ciest zahŕňa nasledujúce preferované termíny uvedené v poradí hlásenej frekvencie: infekcia močových ciest, cystitída, infekcia močových ciest zapríčinená baktériami Escherichia, infekcie urogenitálneho traktu, pyelonefritída, trigonitída, uretritída, infekcia obličiek a prostatitída.

^eDeplécia objemu zahŕňa, napr. preferované termíny: dehydratácia, hypovolémia, hypotenzia.

^fPolyúria zahŕňa preferované termíny: polakizúria, polyúria, zvýšená tvorba moču.

^gPriemerná zmena hematokritu oproti východiskovej hodnote bola 2,30 % pri dapagliflozín 10 mg oproti -0,33 % pri placebe. Hodnoty hematokritu > 55 % boli hlásené u 1,3 % jedincov liečených dapagliflozínom 10 mg oproti 0,4 % u jedincov s placebom.

^hPriemerná percentuálna zmena z východiskovej hodnoty pre dapagliflozín 10 mg oproti placebu bola v uvedenom poradí: celkový cholesterol 2,5 % oproti 0,0 %; HDL cholesterol 6,0 % oproti 2,7 %; LDL cholesterol 2,9 % oproti -1,0 %; triglyceridy -2,7 % oproti -0,7 %.

ⁱ pozri časť 4.4

^jNežiaduca reakcia sa zistila po uvedení lieku na trh. Vyrážka zahŕňa nasledujúce preferované termíny uvedené v poradí podľa frekvencie v klinických štúdiách: vyrážka, generalizovaná vyrážka, pruritická vyrážka, makulárna vyrážka, makulopapulárna vyrážka, pustulárna vyrážka, vezikulárna vyrážka a erytematózna vyrážka. V aktívne a placebom kontrolovaných klinických štúdiách (dapagliflozín, N = 5 936, celková kontrola, N = 3 403), frekvencia vyrážky bola podobná pre dapagliflozín (1,4 %) a celkovú kontrolu (1,4 %), v uvedenom poradí.

^k Frekvencia nežiaducej reakcie bola identifikovaná v celej skúmanej populácii v 2 placebom kontrolovaných štúdiách u osôb s diabetes mellitus 1. typu.

^l Hlásené v štúdiu sledujúcej kardiovaskulárne účinky liečby u pacientov s diabetes 2. typu (DECLARE). Frekvencia je uvedená na základe ročného výskytu.

*Hlásené u ≥ 2 % jedincov a o ≥ 1 % častejšie a minimálne u ďalších 3 jedincov liečených s dapagliflozínom 10 mg v porovnaní s placebom.

**Hlásené skúšajúcim ako možno súvisiace, pravdepodobne súvisiace alebo súvisiace so skúmanou liečbou a hlásené u $\geq 0,2$ % jedincov a o $\geq 0,1$ % častejšie a minimálne u viac ako u 3 jedincov liečených dapagliflozínom 10 mg v porovnaní s placebom.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Vulvovaginitída, balanitída a súvisiace genitálne infekcie

V súhrnnej analýze z 13 bezpečnostných štúdií boli vulvovaginitída, balanitída a súvisiace genitálne infekcie hlásené u 5,5 % jedincov užívajúcich dapagliflozín 10 mg a u 0,6 % jedincov, ktorí dostávali placebo. Väčšina infekcií bola mierna až stredne závažná a jedinci odpovedali na začiatočnú štandardnú liečbu a zriedkavo vyústili do ukončenia liečby dapagliflozínom. Tieto infekcie boli častejšie u žien (8,4 % a 1,2 % pre dapagliflozín a placebo, v uvedenom poradí) a u jedincov s infekciami v anamnéze bola pravdepodobnosť rekurentných infekcií väčšia.

V štúdiu DECLARE boli počty pacientov so závažnými nežiaducimi udalosťami genitálnych infekcií nízke a vyvážené: 2 pacienti v skupine s dapagliflozínom a 2 v skupine s placebom.

V štúdiu DAPA-HF sa u žiadneho z pacientov v skupine s dapagliflozínom nehlásili závažné nežiaduce udalosti genitálnych infekcií, pričom tieto sa hlásili u jedného pacienta v skupine s placebom. 7 (0,3 %) pacientov v skupine s dapagliflozínom malo nežiaduce udalosti vedúce k ukončeniu liečby v dôsledku genitálnych infekcií, pričom v skupine s placebom nemal tieto udalosti žiadny pacient.

Nekrotizujúca fasciitída perinea (Fournierova gangréna)

U pacientov užívajúcich inhibítory SGLT2, vrátane dapagliflozínu, boli po uvedení lieku na trh hlásené prípady Fournierovej gangrény (pozri časť 4.4).

V štúdiu DECLARE zahŕňajúcej 17 160 pacientov s diabetes mellitus 2. typu, s mediánom trvania expozície 48 mesiacov sa zaznamenalo celkovo 6 prípadov Fournierovej gangrény, jeden v skupine liečenej dapagliflozínom a 5 v skupine s placebom.

Hypoglykémia

Frekvencia výskytu hypoglykémie závisela od typu základnej liečby použitej v klinických štúdiách s diabetes mellitus.

V štúdiách s dapagliflozínom v monoterapii po pridaní k metformínu alebo po pridaní ku sitagliptínu (s metformínom alebo bez metformínu), frekvencia výskytu menej významných epizód hypoglykémie bola v liečených skupinách, vrátane placeba, podobná (< 5 %) až do 102 týždňov liečby. Vo všetkých štúdiách bol výskyt významných epizód hypoglykémie menej častý a v skupinách liečených s dapagliflozínom alebo placebom porovnateľný. V štúdiách prídavnej liečby k sulfonyluree a prídavnej liečby k inzulínu bol výskyt hypoglykémie vyšší (pozri časť 4.5).

V štúdiu prídavnej liečby ku glimepiridu boli v 24. a 48. týždni menej významné epizódy hypoglykémie hlásené častejšie v skupine liečenej s dapagliflozínom 10 mg a glimepiridom (6,0 % a 7,9 % v uvedenom poradí) ako v skupine s placebom a glimepiridom (2,1 % a 2,1 % v uvedenom poradí).

V štúdiu prídavnej liečby k inzulínu boli významné epizódy hypoglykémie hlásené u 0,5 % a 1,0 % jedincov liečených dapagliflozínom 10 mg s inzulínom po 24 a 104 týždňoch, v uvedenom poradí, a u 0,5 % jedincov v skupine liečenej placebom s inzulínom po 24 a 104 týždňoch. Po 24 a 104 týždňoch boli menej významné epizódy hypoglykémie hlásené v uvedenom poradí u 40,3 %

a 53,1 % jedincov, ktorí dostávali dapagliflozín 10 mg s inzulínom a u 34,0 % a 41,6 % jedincov, ktorí dostávali placebo s inzulínom.

V štúdií prídavnej liečby k metformínu a sulfonylurey neboli hlásené žiadne významné epizódy hypoglykémie až do 24 týždňov. Menej významné epizódy hypoglykémie boli hlásené u 12,8 % jedincov, ktorí dostávali dapagliflozín 10 mg s metformínom a sulfonylureou a u 3,7 % jedincov, ktorí dostávali placebo s metformínom a sulfonylureou.

V štúdií DECLARE sa pri dapagliflozín v porovnaní s placebom nepozorovalo zvýšené riziko významných epizód hypoglykémie. Významné epizódy hypoglykémie sa hlásili u 58 (0,7 %) pacientov liečených dapagliflozínom a u 83 (1,0 %) pacientov dostávajúcich placebo.

V štúdií DAPA-HF sa významné udalosti hypoglykémie hlásili u 4 (0,2 %) pacientov v liečebnej skupine s dapagliflozínom aj v skupine s placebom a pozorovali sa iba u pacientov s diabetes mellitus 2. typu.

Deplécia objemu

V súhrnnej analýze z 13 bezpečnostných štúdií boli hlásené reakcie naznačujúce depléciu objemu (vrátane hlásení dehydratácie, hypovolémie alebo hypotenzie) u 1,1 % jedincov užívajúcich dapagliflozín 10 mg a u 0,7 % jedincov užívajúcich placebo; závažné reakcie sa vyskytli u < 0,2 % jedincov a ich výskyt pri použití dapagliflozínu 10 mg a placebo bol vyrovnaný (pozri časť 4.4).

V štúdií DECLARE boli počty pacientov s udalosťami naznačujúcimi depléciu objemu vyrovnané medzi oboma liečebnými skupinami: 213 (2,5 %) v skupine s dapagliflozínom a 207 (2,4 %) v skupine s placebom. Závažné nežiaduce udalosti sa hlásili u 81 (0,9 %) pacientov v skupine s dapagliflozínom a u 70 (0,8 %) pacientov v skupine s placebom. Výskyt udalostí bol vo všeobecnosti vyrovnaný medzi oboma liečebnými skupinami vo všetkých podskupinách zahŕňajúcich vek, užívanie diuretik, krvný tlak a užívanie inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE-I)/blokátorov receptorov typu 1 pre angiotenzín II (ARB). U pacientov s eGFR < 60 ml/min/1,73 m² na začiatku bolo v skupine s dapagliflozínom 19 závažných nežiaducich udalostí naznačujúcich depléciu objemu a 13 udalostí v skupine s placebom.

V štúdií DAPA-HF bolo 170 (7,2 %) pacientov s udalosťami naznačujúcimi depléciu objemu v skupine s dapagliflozínom a 153 (6,5 %) v skupine s placebom. V skupine s dapagliflozínom bolo menej pacientov so závažnými udalosťami príznakov naznačujúcich depléciu objemu (23 [1,0 %]) v porovnaní so skupinou s placebom (38 [1,6 %]). Výsledky boli podobné bez ohľadu na východiskový výskyt diabetu a východiskovú eGFR.

Diabetická ketoacidóza pri diabetes mellitus 2. typu

V štúdií DECLARE s mediánom expozície 48 mesiacov boli udalosti DKA hlásené u 27 pacientov v skupine s dapagliflozínom 10 mg a u 12 pacientov v skupine s placebom. Udalosti sa vyskytli rovnomerne počas celého trvania štúdie. Z 27 pacientov s udalosťami DKA v skupine s dapagliflozínom bolo 22 v čase udalosti súbežne liečených inzulínom. Spúšťacie faktory pre DKA sa v populácii s diabetes mellitus typu 2. očakávali (pozri časť 4.4).

V štúdií DAPA-HF sa udalosti DKA hlásili u 3 pacientov s diabetes mellitus 2. typu v skupine s dapagliflozínom, pričom v skupine s placebom sa tieto udalosti nehlásili u žiadneho pacienta.

Diabetická ketoacidóza pri diabetes mellitus 1. typu

V dvoch placebom kontrolovaných klinických štúdiách s dapagliflozínom pri diabetes mellitus 1. typu sa pacientom odporúčalo sledovať si hladinu ketónov v krvi pri podozrení na príznaky DKA a vyhľadať lekársku pomoc, ak si namerali v krvi hladinu ketónov $\geq 0,6$ mmol/l. V súhrnných 52-týždňových údajoch boli udalosti DKA hlásené u 22 (4,0 %) pacientov v skupine s 5 mg dapagliflozínu a u 6 (1,1 %) pacientov v skupine s placebom, čo zodpovedá miere výskytu 4,62 pre 5 mg dapagliflozínu a 1,27 pre placebo na 100 pacientorokov. Udalosti DKA sa vyskytovali rovnomerne počas trvania klinickej štúdie. Najčastejšie spúšťacie faktory boli nedostatočné dávky inzulínu (vynechaná dávka inzulínu alebo porucha inzulínovej pumpy). 6 z 23 udalostí DKA

v skupine s 5 mg dapagliflozínu sa vyskytlo u pacientov s hladinou glukózy v krvi v euglykemickom rozmedzí (< 14 mmol/l alebo 250 mg/dl).

Infekcie močových ciest

V súhrnnej analýze z 13 bezpečnostných štúdií boli infekcie močových ciest častejšie hlásené pri dapagliflozíne 10 mg v porovnaní s placebom (4,7 % oproti 3,5 % v uvedenom poradí; pozri časť 4.4). Väčšina infekcií bola mierna až stredne závažná a jedinci odpovedali na začiatočnú štandardnú liečbu a zriedkavo viedli k ukončeniu liečby dapagliflozínom. Tieto infekcie boli častejšie u žien a u jedincov s infekciami v anamnéze bola pravdepodobnosť rekurentných infekcií väčšia.

V štúdií DECLARE boli závažné udalosti infekcií močových ciest hlásené menej často pri dapagliflozíne 10 mg v porovnaní s placebom, 79 (0,9 %) udalostí oproti 109 (1,3 %) v uvedenom poradí.

V štúdií DAPA-HF bolo 14 (0,6 %) pacientov so závažnými nežiaducimi udalosťami infekcií močových ciest v skupine s dapagliflozínom a 17 (0,7 %) v skupine s placebom. 5 (0,2 %) pacientov v skupine s dapagliflozínom aj v skupine s placebom malo nežiaduce udalosti vedúce k ukončeniu liečby v dôsledku infekcií močových ciest.

Zvýšený kreatinín

Nežiaduce reakcie týkajúce sa zvýšeného kreatinínu boli zoskupené (napr. znížený renálny klírens kreatinínu, porucha funkcie obličiek, zvýšená hladina kreatinínu v krvi a znížená rýchlosť glomerulárnej filtrácie). V bezpečnostnom súhrne 13 štúdií bolo toto zoskupenie reakcií hlásené u 3,2 % pacientov, ktorí dostávali dapagliflozín 10 mg a u 1,8 % pacientov, ktorí dostávali placebo. U pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo s miernou poruchou funkcie obličiek (východisková hodnota eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²) bolo toto zoskupenie reakcií hlásené u 1,3 % pacientov, ktorí dostávali dapagliflozín 10 mg a u 0,8 % pacientov, ktorí dostávali placebo. Tieto reakcie boli častejšie u pacientov s východiskovou hodnotou eGFR ≥ 30 a < 60 ml/min/1,73 m² (18,5 % pri dapagliflozíne 10 mg oproti 9,3 % pri placebe).

Ďalšie hodnotenie pacientov, u ktorých sa vyskytli nežiaduce udalosti týkajúce sa obličiek, preukázalo, že väčšina z nich mala zmeny sérového kreatinínu $\leq 0,5$ mg/dl oproti východiskovej hodnote. Zvýšenia kreatinínu boli zvyčajne prechodné počas kontinuálnej liečby alebo reverzibilné po ukončení liečby.

V štúdií DECLARE zahŕňajúcej starších pacientov a pacientov s poruchou funkcie obličiek (eGFR nižšia ako 60 ml/min/1,73 m²) sa eGFR postupom času znižovala v oboch liečebných skupinách. 1. rok bola priemerná hodnota eGFR mierne nižšia a 4. rok bola priemerná hodnota eGFR mierne vyššia v skupine s dapagliflozínom v porovnaní so skupinou s placebom.

V štúdií DAPA-HF sa eGFR v skupine s dapagliflozínom aj v skupine s placebom znižovala v priebehu času. Začiatočné zníženie priemernej eGFR v skupine s dapagliflozínom bolo -4,3 ml/min/1,73 m² a v skupine s placebom -1,1 ml/min/1,73 m². Po 20 mesiacoch bola zmena eGFR oproti východiskovej hodnote podobná medzi liečebnými skupinami: -5,3 ml/min/1,73 m² pre dapagliflozín a -4,5 ml/min/1,73 m² pre placebo.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Nepreukázala sa toxicita dapagliflozínu u zdravých jedincov užívajúcich jednotlivé dávky až do 500 mg perorálne (50-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí). Títo jedinci mali glukózu detegovateľnú v moči po dobu, ktorá závisela od dávky (najmenej 5 dní pri dávke 500 mg), bez

akýchkoľvek hlásení dehydratácie, hypotenzie alebo nerovnováhy elektrolytov a bez akéhokoľvek klinicky významného účinku na QTc interval. Výskyt hypoglykémie bol podobný ako pri placebe. V klinických štúdiách s podávaním dávok jedenkrát denne až do 100 mg denne (10-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí) počas 2 týždňov zdravým jedincom a jedincom s diabetes mellitus 2. typu, bol výskyt hypoglykémie v porovnaní s placebom mierne vyšší a nebol závislý od dávky. Výskyt nežiaducich udalostí vrátane dehydratácie alebo hypotenzie bol podobný ako pri placebe a nezistili sa žiadne klinicky významné zmeny výsledkov laboratórnych testov vrátane hodnôt elektrolytov v sére a biomarkerov funkcie obličiek v závislosti od dávky.

V prípade predávkovania je v závislosti od klinického stavu pacienta potrebné zahájiť vhodnú podpornú liečbu. Odstránenie dapagliflozínu hemodialýzou sa nesledovalo.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká, inhibitory sodíko-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2), ATC kód: A10BK01

Mechanizmus účinku

Dapagliflozín je vysoko účinným (K_i : 0,55 nM), selektívnym a reverzibilným inhibítorom SGLT2.

Inhibícia SGLT2 dapagliflozínom znižuje reabsorpciu glukózy z glomerulárneho filtrátu v proximálnom tubule obličiek za súbežného zníženia reabsorpcie sodíka, čo vedie k vylučovaniu glukózy močom a osmotickej diuréze. Dapagliflozín preto zvyšuje transport sodíka do distálneho tubulu. Predpokladá sa, že toto zvyšuje tubuloglomerulárnu spätnú väzbu a znižuje intraglomerulárny tlak. V kombinácii s osmotickou diurézou to vedie k zníženiu objemového preťaženia, zníženiu krvného tlaku a nižšiemu predpätiu (preload) a doťaženiu (afterload) srdca, čo môže mať priaznivé účinky na remodeláciu srdca. Ďalšie účinky zahŕňajú zvýšenie hematokritu a zníženie telesnej hmotnosti. Ako sa preukázalo v štúdií DAPA-HF, prínosy dapagliflozínu týkajúce sa srdca nie sú výlučne závislé od účinku znižujúceho hladinu glukózy v krvi a nie sú obmedzené len na pacientov s diabetom.

Dapagliflozín zlepšuje hladinu glukózy v plazme nalačno aj po jedle znížením reabsorpcie glukózy obličkami, čo vedie k vylučovaniu glukózy močom. Toto vylučovanie glukózy (glykozúria) je pozorované po prvej dávke, pretrváva počas 24 hodinového intervalu dávkovania a udržiava sa počas trvania liečby. Množstvo glukózy odstránenej obličkami prostredníctvom tohto spôsobu účinku závisí od koncentrácie glukózy v krvi a od GFR. V dôsledku toho má dapagliflozín u osôb s normálnou hladinou glukózy v krvi nízku tendenciu spôsobovať hypoglykémiu. V odpovedi na hypoglykémiu dapagliflozín nezhoršuje normálnu endogénnu tvorbu glukózy. Dapagliflozín pôsobí nezávisle od sekrécie a účinku inzulínu. V klinických štúdiách s dapagliflozínom sa pozorovalo zlepšenie funkcie beta buniek hodnotením pomocou modelu homeostázy (Homeostasis Model Assessment- β , HOMA- β).

SGLT2 je selektívne exprimovaný v obličkách. Dapagliflozín neinhibuje iné transportéry dôležité pre transport glukózy do periférnych tkanív a je > 1 400-násobne selektívnejší pre SGLT2 ako pre SGLT1, hlavný transportér v čreve zodpovedný za absorpciu glukózy.

Farmakodynamické účinky

Po podaní dapagliflozínu sa u zdravých jedincov a u jedincov s diabetes mellitus 2. typu zaznamenalo zvýšené množstvo glukózy v moči. Pri dávke dapagliflozínu 10 mg denne počas 12 týždňov u jedincov s diabetes mellitus 2. typu sa močom vylúčilo približne 70 g glukózy (čo zodpovedá 280 kcal/deň). Sledovalo sa trvalé vylučovanie glukózy u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, ktorým sa podával dapagliflozín 10 mg/deň až 2 roky.

Pri dapagliflozine malo vylučovanie glukózy močom za následok aj osmotickú diurézu a zvýšený objem moču u pacientov s diabetes mellitus 2. typu. Zvýšenie objemu moču u pacientov s diabetes mellitus 2. typu liečených dapagliflozínom 10 mg zostalo zachované po 12 týždňoch a predstavovalo približne 375 ml/deň. Zvýšenie objemu moču sa spájalo s malým a prechodným zvýšením vylučovania sodíka močom, ktoré nesúviselo so zmenami koncentrácií sodíka v sére.

Prechodne (3 až 7 dní) sa zvýšilo aj vylučovanie kyseliny močovej močom a bolo sprevádzané pretrvávajúcim poklesom koncentrácie kyseliny močovej v sére. Po 24 týždňoch sa pokles koncentrácie kyseliny močovej v sére pohyboval v rozmedzí -48,3 až -18,3 mikromolov/l (-0,87 až -0,33 mg/dl).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Diabetes mellitus 2. typu

Zlepšenie kontroly glykémie aj zníženie kardiovaskulárnej morbidity a mortality sú neoddeliteľnou súčasťou liečby diabetu 2. typu.

Na hodnotenie glykemickej účinnosti a bezpečnosti Forxigy sa vykonalo štrnásť dvojito zaslepených, randomizovaných, kontrolovaných klinických štúdií u 7 056 jedincov s diabetom 2. typu; 4 737 jedincov bolo v týchto štúdiách liečených dapagliflozínom. Dĺžka liečby bola v dvanástich štúdiách 24 týždňov, v 8 štúdiách s dlhodobým rozšírením bola v rozmedzí od 24 do 80 týždňov (až do celkového trvania štúdie 104 týždňov), v jednej štúdii bola 28 týždňov a v jednej štúdii bola 52 týždňov s dlhodobým rozšírením 52 a 104 týždňov (celkové trvanie štúdie 208 týždňov). Priemerná dĺžka liečby diabetu bola v rozmedzí od 1,4 do 16,9 rokov. Päťdesiat percent (50 %) malo miernu poruchu funkcie obličiek a 11 % malo stredne závažnú poruchu funkcie obličiek. Päťdesiatjeden percent (51 %) jedincov boli muži, 84 % belosi, 8 % aziati, 4 % černosi a 4 % príslušníci iných rás. Osemdesiatjeden percent (81 %) jedincov malo index telesnej hmotnosti (BMI) ≥ 27 . Okrem toho sa uskutočnili dve 12-týždňové, placebom kontrolované štúdie u pacientov s nedostatočne kontrolovaným diabetom 2. typu a hypertenziou.

Štúdia kardiovaskulárnych účinkov liečby (DECLARE) sa uskutočnila s dapagliflozínom 10 mg v porovnaní s placebom u 17 160 pacientov s diabetes mellitus 2. typu s potvrdeným kardiovaskulárnym ochorením alebo bez neho, aby sa vyhodnotil účinok na kardiovaskulárne a renálne udalosti.

Kontrola glykémie

Monoterapia

Na hodnotenie bezpečnosti a účinnosti monoterapie Forxigy sa u pacientov s nedostatočne kontrolovaným diabetes mellitus 2. typu vykonala dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia v trvaní 24 týždňov (s pridaním obdobia rozšírenia). Liečba dapagliflozínom jedenkrát denne sa v porovnaní s placebom prejavila štatisticky významnými ($p < 0,0001$) poklesmi hodnôt HbA1c (tabuľka 3).

V období rozšírenej štúdie sa pokles hodnôt HbA1c zachoval až do 102. týždňa (upravená priemerná zmena od východiskových hodnôt -0,61 % pre dapagliflozín 10 mg a -0,17 % pre placebo).

Tabuľka 3 Výsledky z 24. týždňa (LOCF^a) placebom kontrolovanej štúdie dapagliflozínu v monoterapii

	Monoterapia	
	Dapagliflozín 10 mg	Placebo
N^b	70	75
HbA1c (%)		
Východisková hodnota (priemer)	8,01	7,79
Zmena od východiskovej hodnoty ^c	-0,89	-0,23
Rozdiel oproti placebo ^c (95 % IS)	-0,66* (-0,96; -0,36)	
Jedinci (%) dosahujúci: HbA1c < 7 %		
Upravený podľa východiskovej hodnoty	50,8 [§]	31,6
Telesná hmotnosť (kg)		
Východisková hodnota (priemer)	94,13	88,77
Zmena od východiskovej hodnoty ^c	-3,16	-2,19
Rozdiel oproti placebo ^c (95 % IS)	-0,97 (-2,20; 0,25)	

^aLOCF: Analýza, ktorá používa posledné hodnotenie v štúdiu (pred podaním záchranej liečby zachráneným pacientom)

^bVšetci zaradení jedinci, ktorí užili aspoň 1 dávku skúšaného lieku v štúdiu pri dvojito zaslepení počas krátkodobého dvojito zaslepeného obdobia

^cPriemer najmenších štvorcov upravený podľa východiskovej hodnoty

*-hodnota < 0,0001 oproti placebo

[§]Nie je hodnotený z hľadiska štatistickej významnosti v dôsledku sekvenčného testovania sekundárnych koncových ukazovateľov

Prídavná kombinovaná liečba

V 52-týždňovej aktívne kontrolovanej non-inferiornej štúdiu (s 52 a 104-týždňovým rozšíreným obdobím) sa hodnotila Forxiga v prídavnej liečbe k metformínu v porovnaní so sulfonylureou (glipizid) v prídavnej liečbe k metformínu u jedincov s nedostatočnou kontrolou glykémie (HbA1c > 6,5 % a ≤ 10 %). Výsledky v porovnaní s glipizidom preukázali podobný priemerný pokles HbA1c od východiskovej hodnoty do 52. týždňa, čo dokazuje non-inferioritu (tabuľka 4). V 104. týždni bola upravená priemerná zmena od východiskovej hodnoty v HbA1c -0,32 % pre dapagliflozín a -0,14 % pre glipizid. V 208. týždni bola upravená priemerná zmena od východiskovej hodnoty v HbA1c -0,10 % pre dapagliflozín a 0,20 % pre glipizid. Po 52, 104 a 208 týždňoch zaznamenalo najmenej jednu epizódu hypoglykémie významne menej jedincov v skupine liečenej dapagliflozínom (3,5 %, 4,3 % a 5,0 % v uvedenom poradí) v porovnaní so skupinou liečenou glipizidom (40,8 %, 47 % a 50,0 % v uvedenom poradí). V 104. a 208. týždni bol podiel jedincov, ktorí zostali v štúdiu 56,2 % a 39,7 % pre skupinu liečených dapagliflozínom a 50,0 % a 34,6 % pre skupinu liečených glipizidom.

Tabuľka 4 Výsledky z 52. týždňa (LOCF^a) aktívne kontrolovanej štúdie porovnávajúcej dapagliflozín s glipizidom v prídavnej liečbe k metformínu

Ukazovateľ	Dapagliflozín + metformín	Glipizid + metformín
N^b	400	401
HbA1c (%)		
Východisková hodnota (priemer)	7,69	7,74
Zmena od východiskovej hodnoty ^c	-0,52	-0,52
Rozdiel v porovnaní s glipizidom + metformín ^c	0,00 ^d	
(95 % IS)	(-0,11; 0,11)	
Telesná hmotnosť (kg)		
Východiskový stav (priemer)	88,44	87,60
Zmena od východiskového stavu ^c	-3,22	1,44
Rozdiel oproti glipizid + metformín ^c	-4,65*	
(95 % IS)	(-5,14; -4,17)	

^aLOCF: Analýza, ktorá používa posledné hodnotenie v štúdiu

^bRandomizovaní a liečení jedinci, u ktorých sa meranie vykonalo na začiatku a najmenej jedenkrát po základnom hodnotení účinnosti

^cPriemer najmenších štvorcov upravený podľa východiskovej hodnoty

^dNon-inferiórny s kombináciou glipizid + metformín

*p-hodnota < 0,0001

Dapagliflozín v prídavnej liečbe k metformínu, glimepiridu, metformínu a sulfonylurey, sitagliptínu (s metformínom alebo bez metformínu) alebo inzulínu v porovnaní s podávaním placebo spôsobil štatisticky významný pokles HbA1c po 24 týždňoch ($p < 0,0001$; tabuľky 5, 6 a 7).

Pokles HbA1c zaznamenaný v 24. týždni zostal zachovaný v prídavných kombinovaných štúdiách (glimepirid a inzulín) s údajmi zo 48. týždňa (glimepirid) a s údajmi až do 104. týždňa (inzulín). V 48. týždni, keď sa pridal k sitagliptínu (s metformínom alebo bez metformínu) priemerná zmena upravená podľa východiskovej hodnoty pre dapagliflozín 10 mg a placebo bola -0,30 % a 0,38 %, v uvedenom poradí. V prípade prídavnej štúdie k metformínu sa pokles HbA1c zachoval do 102. týždňa (priemerná zmena upravená podľa východiskovej hodnoty -0,78 % pre 10 mg a 0,02 % pre placebo). V 104. týždni pre inzulín (s alebo bez pridania ďalších perorálnych liekov na zníženie glukózy) bol pokles HbA1c -0,71 % a -0,06 % upravenej priemernej zmeny od východiskových hodnôt pre dapagliflozín 10 mg a placebo, v uvedenom poradí. Po 48 a 104 týždňoch zostala dávka inzulínu s priemernou dávkou 76 IU/deň stabilná v porovnaní s východiskovou hodnotou u jedincov liečených dapagliflozínom 10 mg. V skupine s placebom došlo k zvýšeniu priemeru 10,5 IU/deň a 18,3 IU/deň od východiskovej hodnoty (stredná priemerná dávka 84 a 92 IU/deň) po 48 a 104 týždňoch, v uvedenom poradí. V 104. týždni bol podiel jedincov, ktorí zostali v štúdiu 72,4 % pre skupinu liečených dapagliflozínom 10 mg a 54,8 % pre skupinu s placebom.

Tabuľka 5 Výsledky 24-týždňových (LOCF^a) placebo kontrolovaných štúdií dapagliflozínu v prídavnej kombinovanej liečbe s metformínom alebo sitagliptínom (s metformínom alebo bez metformínu)

	Prídavná kombinácia			
	Metformín ¹		DPP-4 inhibítor (sitagliptín ²) ± metformín ¹	
	Dapagliflozín 10 mg	Placebo	Dapagliflozín 10 mg	Placebo
N^b	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Východisková hodnota (priemer)	7,92	8,11	7,90	7,97
Zmena od východiskovej hodnoty	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Rozdiel oproti placebo ^c (95 % IS)	-0,54* (-0,74; -0,34)		-0,48* (-0,62; -0,34)	
Jedinci (%) dosahujúci: HbA1c < 7 %				
Upravený podľa východiskovej hodnoty	40,6**	25,9		
Telesná hmotnosť (kg)				
Východisková hodnota (priemer)	86,28	87,74	91,02	89,23
Zmena od východiskovej hodnoty	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Rozdiel oproti placebo ^c (95 % IS)	-1,97* (-2,63; -1,31)		-1,89* (-2,37; -1,40)	

¹Metformín ≥ 1 500 mg/deň

²sitagliptín 100 mg/deň

^aLOCF: Analýza, ktorá používa posledné hodnotenie v štúdiu (pred podaním záchranej liečby zachráneným pacientom)

^bVšetci randomizovaní jedinci, ktorí užili aspoň jednu dávku v dvojito zaslepenej štúdiu počas krátkodobého dvojito zaslepeného obdobia

^cPriemer najmenších štvorcov upravený podľa východiskovej hodnoty

*p-hodnota < 0,0001 oproti placebo + perorálne antidiabetikum

**p-hodnota < 0,05 oproti placebo + perorálne antidiabetikum

Tabuľka 6 Výsledky 24-týždňových placebom kontrolovaných štúdií dapagliflozínu v prídavnej kombinovanej liečbe so sulfonylureou (glimepirid) alebo metformín a sulfonylurea

	Prídavná kombinácia			
	Sulfonylurea (glimepirid ¹)		Sulfonylurea + metformín ²	
	Dapagliflozín 10 mg	Placebo	Dapagliflozín 10 mg	Placebo
N ^a	151	145	108	108
HbA1c (%)^b				
Východisková hodnota (priemer)	8,07	8,15	8,08	8,24
Zmena od východiskovej hodnoty ^c	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Rozdiel oproti placebo ^c (95 % IS)	-0,68* (-0,86; -0,51)		-0,69* (-0,89; -0,49)	
Jedinci (%) dosahujúci: HbA1c < 7 % (LOCF)^d				
Upravený podľa východiskovej hodnoty	31,7*	13,0	31,8*	11,1
Telesná hmotnosť (kg) (LOCF)^d				
Východisková hodnota (priemer)	80,56	80,94	88,57	90,07
Zmena od východiskovej hodnoty ^c	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Rozdiel oproti placebo ^c (95 % IS)	-1,54* (-2,17; -0,92)		-2,07* (-2,79; -1,35)	

¹glimepirid 4 mg/deň

²metformín (formulácie s okamžitým alebo predĺženým uvoľňovaním) ≥ 1500 mg/deň plus maximálne tolerovaná dávka, ktorá musí byť aspoň polovica maximálnej dávky sulfonylurey po dobu najmenej 8 týždňov pred vstupom do štúdie

^a Randomizovaní a liečení pacienti s východiskovou hodnotou a najmenej 1 po východiskovej hodnote merania účinnosti.

^bStĺpce 1 a 2, HbA1c analyzovaní LOCF (pozri odkaz d); stĺpce 3 a 4, HbA1c analyzovaní LRM (pozri odkaz e)

^cPriemer najmenších štvorcov upravený podľa východiskovej hodnoty

^dLOCF: Analýza, ktorá používa posledné hodnotenie v štúdiu (pred podaním záchranej liečby zachráneným pacientom)

^eLRM: Analýza longitudinálnych opakovaných meraní

*p-hodnota < 0,0001 oproti placebo + perorálne antidiabetiká

Tabuľka 7 Výsledky z 24. týždňa (LOCF^a) placebom kontrolovanej štúdie dapagliflozínu v kombinácii s inzulínom (samotným alebo s perorálnymi antidiabetikami)

Ukazovateľ	Dapagliflozín 10 mg + inzulín	Placebo + inzulín
	± perorálne antidiabetiká ²	± perorálne antidiabetiká ²
N ^b	194	193
HbA1c (%)		
Východisková hodnota (priemer)	8,58	8,46
Zmena od východiskovej hodnoty ^c	-0,90	-0,30
Rozdiel oproti placebo ^c (95 % IS)	-0,60* (-0,74; -0,45)	
Telesná hmotnosť (kg)		
Východisková hodnota (priemer)	94,63	94,21
Zmena od východiskovej hodnoty ^c	-1,67	0,02
Rozdiel oproti placebo ^c (95 % IS)	-1,68* (-2,19; -1,18)	
Priemerná denná dávka inzulínu (IU)¹		

Ukazovateľ	Dapagliflozín 10 mg + inzulín ± perorálne antidiabetiká ²	Placebo + inzulín ± perorálne antidiabetiká ²
Východisková dávka (priemer)	77,96	73,96
Zmena od východiskovej dávky ^c	-1,16	5,08
Rozdiel oproti placebo ^c (95 % IS)	-6,23* (-8,84; -3,63)	
Pacienti s priemerným znížením dennej dávky inzulínu najmenej o 10 % (%)	19,7**	11,0

^aLOCF: Analýza, ktorá používa posledné hodnotenie v štúdiu (pred alebo v deň 1. titrácie inzulínu nahor, v prípade potreby)

^bVšetci zaradení jedinci, ktorí užili aspoň 1 dávku skúšaného lieku v štúdiu pri dvojito zaslepení počas krátkodobého dvojito zaslepeného obdobia

^cPriemer najmenších štvorcov upravený podľa východiskovej hodnoty a použitého perorálneho antidiabetika

*p-hodnota < 0,0001 oproti placebo + inzulín ± perorálne antidiabetikum

**p-hodnota < 0,05 oproti placebo + inzulín ± perorálne antidiabetikum

¹Titrácia režimov inzulínu nahor (vrátane krátkodobého pôsobiacého inzulínu, strednodobého pôsobiacého inzulínu a bazálneho inzulínu) bola povolená iba v prípade, keď jedinci spĺňali stanovené kritéria pre koncentráciu glukózy v plazme nalačno.

²Päťdesiat percent jedincov na začiatku dostávalo inzulín v monoterapii, 50 % užívalo 1 alebo 2 perorálne antidiabetiká pridané k inzulínu: Z tejto druhej skupiny 80 % jedincov užívalo metformín samotný, 12 % bolo liečených metformínom + sulfonylureou a zvyšným jedincom sa podávali iné perorálne antidiabetiká.

V kombinácii s metformínom u pacientov doteraz neliečených liekmi

V dvoch aktívne kontrolovaných štúdiách hodnotiacich účinnosť a bezpečnosť dapagliflozínu (5 mg alebo 10 mg) v kombinácii s metformínom trvajúcich 24 týždňov u pacientov doteraz neliečených liekmi v porovnaní s liečbou jednozložkovými liekmi sa zúčastnilo celkovo 1 236 pacientov doteraz neliečených liekmi s nedostatočne kontrolovaným diabetom 2. typu (HbA1c \geq 7,5 % a \leq 12 %).

Liečba dapagliflozínom 10 mg v kombinácii s metformínom (až do 2 000 mg denne) poskytla významné zlepšenia HbA1c v porovnaní s jednotlivými zložkami (tabuľka 8) a viedla k väčšiemu zníženiu plazmatickej glukózy nalačno (fasting plasma glucose, FPG) (v porovnaní s jednotlivými zložkami) a telesnej hmotnosti (v porovnaní s metformínom).

Tabuľka 8 Výsledky v 24. týždni (LOCF^a) v aktívne kontrolovanej štúdiu dapagliflozínu v kombinácii s metformínom u pacientov doteraz neliečených liekmi

Parameter	Dapagliflozín 10 mg + metformín	Dapagliflozín 10 mg	Metformín
N ^b	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA1c (%)			
Východisková hodnota (priemer)	9,10	9,03	9,03
Zmena od východiskovej hodnoty ^c	-1,98	-1,45	-1,44
Odlíšnosť od dapagliflozínu ^c (95 % IS)	-0,53* (-0,74; -0,32)		
Odlíšnosť od metformínu ^c (95 % IS)	-0,54* (-0,75; -0,33)	-0,01 (-0,22; 0,20)	

^aLOCF: Analýza, ktorá používa posledné hodnotenie v štúdiu (pred záchranou liečbou u zachránených jedincov).

^bVšetci randomizovaní pacienti, ktorí užili minimálne jednu dávku dvojito zaslepeného skúšaného lieku počas krátkodobého dvojito zaslepeného skúšania.

^cpriemer najmenších štvorcov upravený na východiskovú hodnotu

*p-hodnota <0,0001

Kombinovaná liečba s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním

V 28-týždňovej dvojito zaslepenej štúdií kontrolovanej aktívnym komparátorom sa porovnával dapagliflozín v kombinácii s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním (agonista receptora GLP-1) so samotným dapagliflozínom a samotným exenatidom s predĺženým uvoľňovaním u osôb s nedostatočnou glykemickou kontrolou samotným metformínom (HbA1c $\geq 8\%$ a $\leq 12\%$). Vo všetkých liečebných skupinách došlo k zníženiu hodnoty HbA1c oproti východiskovej hodnote. V liečebnej skupine s kombináciou 10 mg dapagliflozínu a exenatidu s predĺženým uvoľňovaním sa preukázali významnejšie zníženia hodnôt HbA1c oproti východiskovej hodnote v porovnaní so samotným dapagliflozínom a samotným exenatidom s predĺženým uvoľňovaním (tabuľka 9).

Tabuľka 9 Výsledky jednej 28-týždňovej klinickej štúdie s dapagliflozínom a exenatidom s predĺženým uvoľňovaním v porovnaní so samotným dapagliflozínom a samotným exenatidom s predĺženým uvoľňovaním v kombinácii s metformínom (intent to treat patients = zamerané na liečbu pacientov)

Parameter	Dapagliflozín 10 mg QD + exenatid s predĺženým uvoľňovaním 2 mg QW	Dapagliflozín 10 mg QD + placebo QW	Exenatid s predĺženým uvoľňovaním 2 mg QW + placebo QD
N	228	230	227
HbA1c (%)			
Východisková hodnota (priemer)	9,29	9,25	9,26
Zmena oproti východiskovej hodnote ^a	-1,98	-1,39	-1,60
Priemerný rozdiel v zmene od východiskovej hodnoty medzi kombináciou a jednotlivým liekom (95 % IS)		-0,59* (-0,84; -0,34)	-0,38** (-0,63; -0,13)
Osoby (%), ktoré dosiahli HbA1c < 7 %	44,7	19,1	26,9
Telesná hmotnosť (kg)			
Východisková hodnota (priemer)	92,13	90,87	89,12
Zmena oproti východiskovej hodnote ^a	-3,55	-2,22	-1,56
Priemerný rozdiel v zmene od východiskovej hodnoty medzi kombináciou a jednotlivým liekom (95 % IS)		-1,33* (-2,12; -0,55)	-2,00* (-2,79; -1,20)

QD=jedenkrát denne, QW=jedenkrát týždenne, N=počet pacientov, IS=interval spoľahlivosti.

^a Upravené priemery najmenších štvorcov (least squares, LS priemery) a rozdiel(y) liečebnej skupiny v zmene oproti východiskovým hodnotám v 28. týždni sú modelované použitím zmiešaného modelu s opakovanými meraniami (mixed model with repeated measures, MMRM) vrátane liečby, regiónu, východiskovej hodnoty

HbA1c stratum ($< 9,0\%$ alebo $\geq 9,0\%$), týždňa a týždňa liečby s interakciami ako fixných faktorov a východiskovej hodnoty ako kovariátu.

* $p < 0,001$, ** $p < 0,01$.

P-hodnoty sú všetky p-hodnoty upravené pre multiplicitu.

Analýzy nezahŕňajú merania po podaní záchranej liečby a po predčasnom prerušení podávania skúšaného lieku.

Koncentrácia glukózy v plazme nalačno

Liečba dapagliflozínom 10 mg v monoterapii alebo ako prídavná liečba k metformínu, glimepiridu, metformínu a sulfonylurey, sitagliptínu (s metformínom alebo bez metformínu) alebo inzulínu sa prejavila štatisticky významným poklesom FPG (-1,90 až -1,20 mmol/l [-34,2 až -21,7 mg/dl]) oproti placebo (-0,33 až 0,21 mmol/l [-6,0 až 3,8 mg/dl]). Tento účinok sa pozoroval v 1. týždni liečby a v rozšírených štúdiách sa zachoval až do 104. týždňa.

Kombinovaná liečba dapagliflozínom 10 mg a exenatidom s predĺženým uvoľňovaním mala za následok signifikantne väčšie zníženie FPG v 28. týždni: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl), v porovnaní s -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) pre samotný dapagliflozín ($p < 0,001$) a -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) pre samotný exenatid ($p < 0,001$).

V štúdiu zameranej na diabetických pacientov s $eGFR \geq 45$ až < 60 ml/min/1,73 m² liečba dapagliflozínom preukázala pokles FPG v 24. týždni: -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) v porovnaní s 0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) pre placebo ($p=0,001$).

Glykémia po jedle

Liečba dapagliflozínom 10 mg ako prídavná liečba ku glimepiridu sa prejavila štatisticky významným poklesom glykémie 2 hodiny po jedle po 24 týždňoch, ktorý pretrval až do 48. týždňa.

Liečba dapagliflozínom 10 mg po pridaní ku sitagliptínu (s metformínom alebo bez metformínu) sa prejavila významným poklesom glykémie 2 hodiny po jedle po 24 týždňoch, ktorý pretrval až do 48. týždňa.

Kombinovaná liečba dapagliflozínom 10 mg a exenatidom s predĺženým uvoľňovaním mala za následok signifikantne väčšie zníženie hladiny glukózy 2 hodiny po jedle v 28. týždni v porovnaní s ktorýmkoľvek liekom v monoterapii.

Telesná hmotnosť

Dapagliflozín 10 mg v prídavnej liečbe k metformínu, glimepiridu, metformínu a sulfonylurey, sitagliptínu (s metformínom alebo bez metformínu) alebo inzulínu sa prejavil štatisticky významným poklesom hmotnosti po 24 týždňoch ($p < 0,0001$, tabuľky 5 a 6). V dlhšie trvajúcich štúdiách boli tieto účinky trvalé. Po 48 týždňoch rozdiel pre dapagliflozín po pridaní ku sitagliptínu (s metformínom alebo bez metformínu) bol v porovnaní s placebom -2,22 kg. Po 102 týždňoch, rozdiel pre dapagliflozín po pridaní k metformínu v porovnaní s placebom alebo po pridaní k inzulínu bol v porovnaní s placebom -2,14 a -2,88 kg, v uvedenom poradí.

Dapagliflozín mal za následok ako prídavná liečba k metformínu v aktívne kontrolovanej non-inferiorálnej štúdiu štatisticky významné zníženie telesnej hmotnosti v porovnaní s glipizidom po 52 týždňoch -4,65 kg ($p < 0,0001$, tabuľka 4), ktoré bolo trvalé po 104 a 208 týždňoch (-5,06 kg a -4,38 kg v uvedenom poradí).

Dapagliflozín 10 mg v kombinácii s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním preukázal signifikantne väčší pokles telesnej hmotnosti v porovnaní s ktorýmkoľvek liekom v monoterapii (tabuľka 9).

Na hodnotenie podielu aktívnej telesnej hmoty sa použila počas 24 týždňovej štúdie u 182 diabetických pacientov duálna RTG absorpciometria (DXA), ktorá dokázala pre dapagliflozín 10 mg plus metformín v porovnaní s placebom plus metformínom zníženie telesnej hmotnosti a množstva telesného tuku na základe merania pomocou DXA skôr, než straty beztukového tkaniva a tekutín. Liečba s Forxigou a metformínom v porovnaní s liečbou s placebom a metformínom ukázala

numerický pokles viscerálneho adipózneho tkaniva v podštúdií so zobrazovaním magnetickou rezonanciou.

Krvný tlak

Vo vopred špecifikovanej súhrnnej analýze 13 placebom kontrolovaných štúdií, v 24. týždni bola zaznamenaná zmena krvného tlaku oproti východiskovej hodnote pri liečbe dapagliflozínom 10 mg: systolického -3,7 mmHg a diastolického -1,8 mmHg v porovnaní so zmenou krvného tlaku oproti východiskovej hodnote v skupine s placebom: systolického -0,5 mmHg a diastolického -0,5 mmHg. Rovnaké poklesy sa pozorovali až do 104. týždňa.

Kombinovaná liečba dapagliflozínom 10 mg a exenatidom s predĺženým uvoľňovaním mala za následok signifikantne väčšie zníženie systolického krvného tlaku v 28. týždni (-4,3 mmHg) v porovnaní so samotným dapagliflozínom (-1,8 mmHg, $p < 0,05$) a samotným exenatidom s predĺženým uvoľňovaním (-1,2 mmHg, $p < 0,01$).

V dvoch 12-týždňových, placebom kontrolovaných štúdiách bolo liečených dapagliflozínom 10 mg alebo placebom celkovo 1 062 pacientov s nedostatočne kontrolovaným diabetom 2. typu a hypertenziou (aj napriek predchádzajúcej stabilnej liečbe ACE-I alebo ARB v jednej štúdií a ACE-I alebo ARB plus jedno ďalšie antihypertenzívum v druhej štúdií). V 12. týždni u oboch štúdií dapagliflozín v dávke 10 mg spolu so zvyčajným antidiabetikom vyvolali zlepšenie HbA1c a znížili placebom korigovaný systolický krvný tlak v priemere o 3,1 a 4,3 mmHg, v uvedenom poradí.

V štúdií zameranej na diabetických pacientov s $eGFR \geq 45$ až < 60 ml/min/1,73 m² liečba dapagliflozínom preukázala pokles systolického krvného tlaku v sede v 24. týždni: -4,8 mmHg v porovnaní s -1,7 mmHg pre placebo ($p < 0,05$).

Kontrola glykémie u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek CKD 3A ($eGFR \geq 45$ až < 60 ml/min/1,73 m²)

Účinnosť dapagliflozínu sa hodnotila v štúdií zameranej na diabetických pacientov s $eGFR \geq 45$ až < 60 ml/min/1,73 m² s neadekvátnou glykemickou kontrolou pri zvyčajnej liečbe. Liečba dapagliflozínom viedla k zníženiu HbA1c a telesnej hmotnosti v porovnaní s placebom (tabuľka 10).

Tabuľka 10 Výsledky placebom kontrolovanej štúdie s dapagliflozínom v 24. týždni u diabetických pacientov s $eGFR \geq 45$ až < 60 ml/min/1,73 m²

	Dapagliflozín ^a 10 mg	Placebo ^a
N^b	159	161
HbA1c (%)		
Východisková hodnota (priemer)	8,35	8,03
Zmena oproti východiskovej hodnote ^b	-0,37	-0,03
Rozdiel oproti placebo ^b (95 % IS)	-0,34* (-0,53, -0,15)	
Telesná hmotnosť (kg)		
Východisková hodnota (priemer)	92,51	88,30
Percentuálna zmena oproti východiskovej hodnote ^c	-3,42	-2,02
Rozdiel v percentuálnej zmene oproti placebo ^c (95 % IS)	-1,43* (-2,15, -0,69)	

^a Metformín alebo metformíniumchlorid boli súčasťou bežnej liečby u 69,4 % pacientov s dapagliflozínom a u 64,0 % s placebom.

^b Priemer najmenších štvorcov upravený na východiskovú hodnotu

^c Odvodené od priemeru najmenších štvorcov upraveného na východiskovú hodnotu

* $p < 0,001$

Pacienti s východiskovou hodnotou HbA1c \geq 9 %

Vo vopred špecifikovanej analýze jedincov s východiskovou hodnotou HbA1c \geq 9,0 % sa pri liečbe dapagliflozínom 10 mg v 24. týždni zaznamenalo štatisticky významné zníženie HbA1c v monoterapii (upravená priemerná zmena od východiskovej hodnoty: -2,04 % a 0,19 % pre dapagliflozín 10 mg a placebo, v uvedenom poradí) a v prídavnej liečbe k metformínu (upravená priemerná zmena od východiskovej hodnoty: -1,32 % a -0,53 % pre dapagliflozín a placebo, v uvedenom poradí).

Kardiovaskulárne a renálne účinky liečby

Štúdia DECLARE (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events) bola medzinárodná, multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná klinická štúdia navrhnutá na zistenie účinku dapagliflozínu v porovnaní s placebom na kardiovaskulárne udalosti po pridaní k aktuálnej liečbe. Všetci pacienti mali diabetes mellitus 2. typu a minimálne dva ďalšie kardiovaskulárne rizikové faktory (vek \geq 55 rokov u mužov alebo \geq 60 rokov u žien a jeden alebo viac z nasledujúcich: dyslipidémia, hypertenzia alebo fajčenie v súčasnosti) alebo potvrdené kardiovaskulárne ochorenie.

6 974 (40,6 %) zo 17 160 randomizovaných pacientov malo potvrdené kardiovaskulárne ochorenie a 10 186 (59,4 %) nemalo potvrdené kardiovaskulárne ochorenie, 8 582 pacientov bolo randomizovaných na dapagliflozín 10 mg a 8 578 na placebo s mediánom sledovania 4,2 rokov.

Priemerný vek populácie v štúdiu bol 63,9 rokov, 37,4 % boli ženy. Celkovo 22,4 % malo diabetes \leq 5 rokov, priemerná dĺžka trvania diabetu bola 11,9 rokov. Priemerná hodnota HbA1c bola 8,3 % a priemerný BMI bol 32,1 kg/m².

Na začiatku malo 10,0 % pacientov srdcové zlyhávanie v anamnéze. Priemerná eGFR bola 85,2 ml/min/1,73 m², 7,4 % pacientov malo eGFR $<$ 60 ml/min/1,73 m², a 30,3 % pacientov malo mikro- alebo makroalbuminúriu (pomer albumín v moči/kreatinín v moči (urine albumin to creatinine ratio [UACR]) \geq 30 až \leq 300 mg/g alebo $>$ 300 mg/g, v uvedenom poradí).

Väčšina pacientov (98 %) na začiatku užívala jedno alebo viac antidiabetík, vrátane metformínu (82 %), inzulínu (41 %) a sulfonylurey (43 %).

Primárnymi ukazovateľmi boli čas do prvého výskytu príhody zloženej zo smrti z kardiovaskulárnych príčin, infarktu myokardu alebo ischemickej cievnej mozgovej príhody (MACE) a čas do prvého výskytu príhody pozostávajúcej z hospitalizácie z dôvodu srdcového zlyhávania alebo smrti z kardiovaskulárnych príčin. Sekundárne koncové ukazovatele boli združený ukazovateľ funkcie obličiek a úmrtnosť zo všetkých príčin.

Významné kardiovaskulárne udalosti

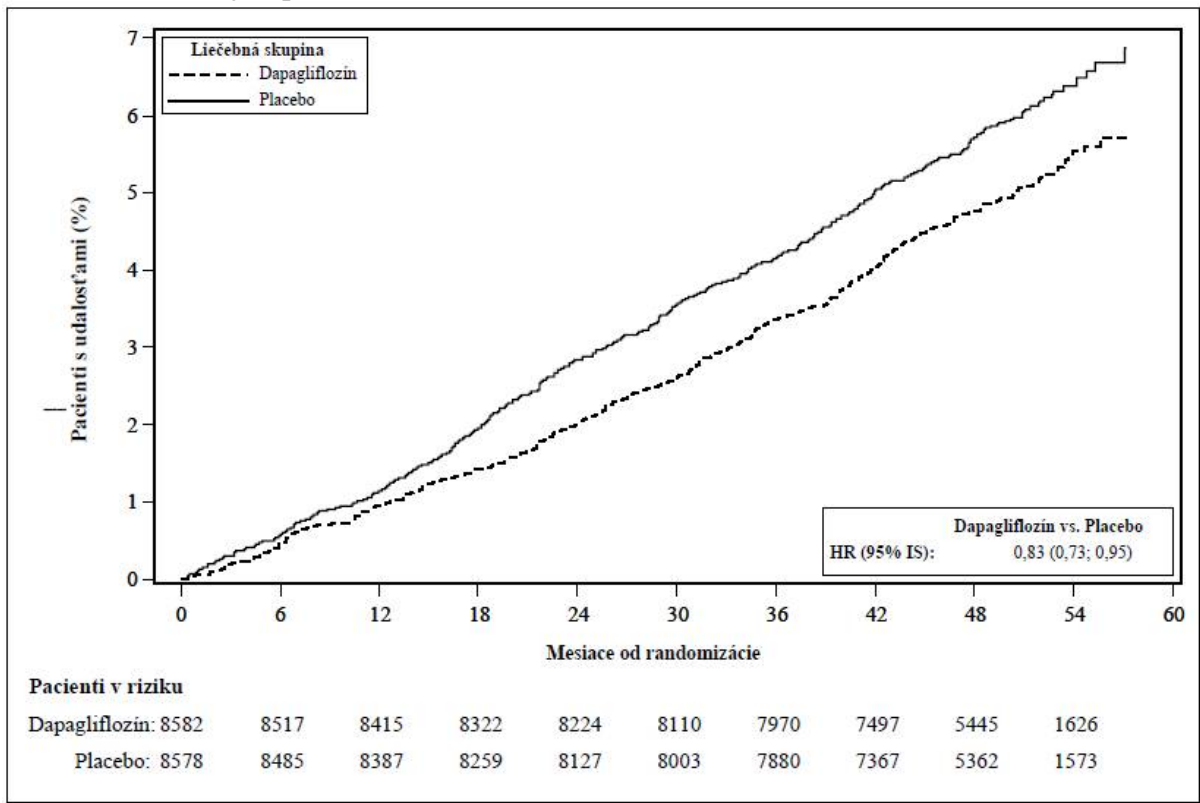
Dapagliflozín 10 mg v porovnaní s placebom preukázal non-inferioritu pre ukazovateľ zložený zo smrti z kardiovaskulárnych príčin, infarktu myokardu alebo ischemickej cievnej mozgovej príhody (jednostranná p-hodnota $<$ 0,001).

Srdcové zlyhávanie alebo smrť z kardiovaskulárnych príčin

Dapagliflozín 10 mg v porovnaní s placebom preukázal superioritu v prevencii ukazovateľa zloženého z hospitalizácie z dôvodu srdcového zlyhávania alebo smrti z kardiovaskulárnych príčin (obrázok 1). Rozdiel v liečebnom účinku bol ovplyvnený hospitalizáciou z dôvodu srdcového zlyhávania a žiaden rozdiel sa nepozoroval pri smrti z kardiovaskulárnych príčin (obrázok 2).

Prevaha prínosu liečby dapagliflozínom v porovnaní s placebom sa pozorovala u pacientov s potvrdeným kardiovaskulárnym ochorením aj u pacientov bez neho, u pacientov so srdcovým zlyhávaním aj u pacientov bez neho na začiatku liečby a bol konzistentný vo všetkých podskupinách zahŕňajúcich vek, pohlavie, funkciu obličiek (eGFR) a región.

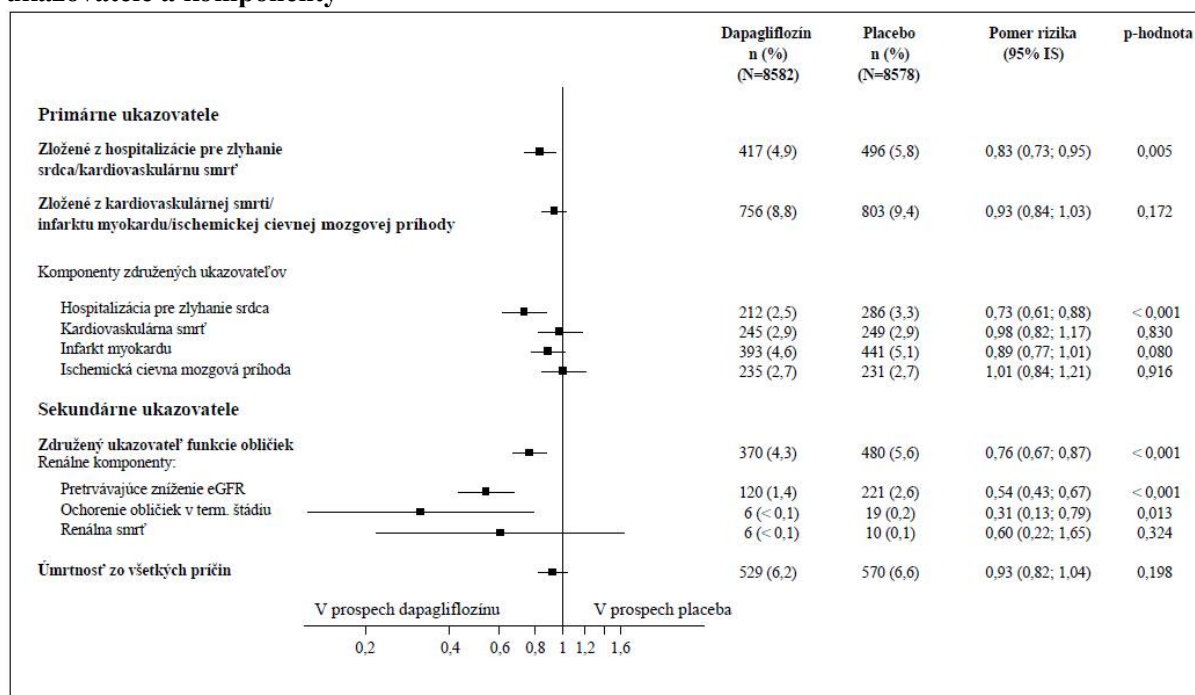
Obrázok 1 Čas do prvého výskytu hospitalizácie z dôvodu srdcového zlyhávania alebo smrti z kardiovaskulárnych príčin



Pacienti v riziku je počet pacientov v riziku na začiatku obdobia.
 HR=Pomer rizika, IS=Interval spoľahlivosti.

Výsledky primárnych a sekundárnych ukazovateľov sú zobrazené na obrázku 2. Lepší účinok dapagliflozínu v porovnaní s placebom nebol preukázaný pre MACE ($p=0,172$). Združený ukazovateľ renálnych funkcií a úmrtnosti zo všetkých príčin preto nebol súčasťou testovania na potvrdenie výsledkov.

Obrázok 2 Účinky liečby na primárne združené ukazovatele a ich komponenty a na sekundárne ukazovatele a komponenty



Združený ukazovateľ renálnych funkcií definovaný ako: potvrdený pokles eGFR ≥ 40 % na eGFR < 60 ml/min/1,73 m² a/alebo ochorenie obličiek v terminálnom štádiu (dialýza ≥ 90 dní alebo transplantácia obličky, potvrdené pretrvávajúce eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) a/alebo smrť z renálnych alebo kardiovaskulárnych príčin.

p-hodnoty sú dvojitrané. p-hodnoty pre sekundárny ukazovateľ a pre jednotlivé komponenty sú nominálne. Čas do prvej udalosti bol analyzovaný použitím Coxovho modelu proporcionálneho rizika. Počet prvých udalostí pre jednotlivé komponenty sú aktuálne počty prvých udalostí každého komponentu a nezohľadňuje počet udalostí v združenom ukazovateli.

IS=interval spoľahlivosti.

Nefropatia

Dapagliflozín znížil výskyt udalostí ukazovateľa zloženého z potvrdeného pretrvávajúceho zníženia eGFR, ochorenia obličiek v terminálnom štádiu, smrti z renálnych alebo kardiovaskulárnych príčin. Rozdiel medzi skupinami bol ovplyvnený znížením v počte udalostí jednotlivých renálnych komponentov; pretrvávajúce zníženie eGFR, ochorenie obličiek v terminálnom štádiu a smrť z renálnych príčin (obrázok 2).

Pomer rizika (hazard ratio, HR) pre čas do nefropatie (pretrvávajúce zníženie eGFR, ochorenie obličiek v terminálnom štádiu a smrť z renálnych príčin) bol 0,53 (95 % IS 0,43; 0,66) pre dapagliflozín oproti placebo.

Dapagliflozín okrem toho znížil aj nový nástup pretrvávajúcej albuminúrie (HR 0,79 [95 % IS 0,72; 0,87]) a viedol k väčšej regresii makroalbuminúrie (HR 1,82 [95 % IS 1,51; 2,20]) v porovnaní s placebom.

Diabetes mellitus 1. typu

Dapagliflozín ako doplnková liečba k nastaviteľnej dávke inzulínu sa skúmal v dvoch 24-týždňových randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdiách s 28-týždňovým predĺžením na zhodnotenie účinnosti a bezpečnosti u dospelých pacientov s diabetes mellitus 1. typu a s nedostatočnou kontrolou glykémie (definovanou ako HbA1c $\geq 7,5$ %) na samotnom inzulíne. Po 8-týždňovom vstupnom období na optimalizáciu liečby diabetu u každého pacienta (kontrola glykémie vrátane hyperglykémie a hypoglykémie, diéta a pohybová aktivita) bolo celkovo 1 646 pacientov s HbA1c $\geq 7,5$ % a $\leq 10,5$ % randomizovaných na 5 mg dapagliflozínu jedenkrát denne, 10 mg dapagliflozínu jedenkrát denne alebo placebo jedenkrát denne. Počas štúdie bola dávka inzulínu podľa potreby upravená.

Glykemická kontrola

V 24. týždni liečba dapagliflozínom jedenkrát denne poskytla štatisticky významné a klinicky významné zlepšenie HbA1c v porovnaní s placebom (tabuľka 11). Toto zistenie sa v podskupinách zhodovalo. V oboch štúdiách boli v 52. týždni upravené priemerné zmeny HbA1c oproti východiskovej hodnote v porovnaní s placebom -0,33 % a -0,20 % u pacientov liečených 5 mg dapagliflozínu. Liečba dapagliflozínom nebola spojená so zvýšením podielu pacientov s hypoglykemickými príhodami v porovnaní s placebom. Počet pacientov so závažnou hypoglykémiou bol porovnateľný v liečebných skupinách (6,9 % v skupine s dapagliflozínom a 7,5 % v skupine s placebom v 24. týždni).

Podiel pacientov, ktorí dosiahli zníženie HbA1c o $\geq 0,5$ % bez závažnej hypoglykémie, bol významne vyšší u pacientov liečených dapagliflozínom v porovnaní s placebom (tabuľka 11).

Tabuľka 11 Výsledky v 24. týždni z dvoch placebom kontrolovaných klinických štúdií s dapagliflozínom ako doplnková liečba k inzulínu u dospelých s diabetes mellitus 1. typu

Parameter účinnosti	Štúdia MB102229		Štúdia MB102230	
	Dapagliflozín 5 mg + inzulín N=259	Placebo + inzulín N=260	Dapagliflozín 5 mg + inzulín N=271	Placebo + inzulín N=272
HbA1c (%)				
Východisková hodnota (priemer)	8,52	8,50	8,45	8,40
Zmena od východiskovej hodnoty	-0,45	-0,03	-0,34	0,03
Rozdiel oproti placebu	-0,42*		-0,37*	
95 % IS	(-0,56; -0,28)		(-0,49; -0,26)	
Jedinci (%) dosahujúci pokles HbA1c o $\geq 0,5$ % bez závažnej hypoglykémie	49,6*	25,3	39,5*	20,1
Telesná hmotnosť (kg)				
Východisková hodnota (priemer)	81,67	84,42	79,22	79,03
Zmena od východiskovej hodnoty	-2,84	0,15	-2,50	0,06
Rozdiel oproti placebu	-2,96*		-2,56*	
95 % IS	(-3,63; -2,28)		(-3,12; -2,00)	

* $p < 0,0001$ oproti placebu

Variabilita glykémie

Upravené priemerné zmeny priemernej amplitúdy variability hladiny glukózy od východiskovej hodnoty do 24. týždňa pre dapagliflozín 5 mg v porovnaní s placebom boli -0,96 mmol/l (-17,30 mg/dl), resp. -0,55 mmol/l (-9,85 mg/dl) v oboch štúdiách ($p < 0,0001$).

V oboch štúdiách bolo zistené štatisticky významné zvýšenie percentuálneho podielu hodnôt hladín glukózy v rozmedzí $> 3,9$ mmol/l až ≤ 10 mmol/l (> 70 mg/dl až ≤ 180 mg/dl) o 9,11 %, resp. 9,02 % ($p < 0,0001$) pre 5 mg dapagliflozínu v porovnaní s placebom od východiskovej hodnoty do 24. týždňa. Tento nárast nebol sprevádzaný zvýšeným percentuálnym podielom 24-hodinových hodnôt hladiny glukózy $< 3,9$ mmol/l (70 mg/dl).

Dávka inzulínu

V oboch štúdiách boli zistené štatisticky významné rozdiely ($p < 0,0001$) v percentuálnom poklese celkovej dávky inzulínu o -8,80 %, resp. -10,78 % od východiskovej hodnoty pre 5 mg dapagliflozínu, resp. placebo v 24. týždni.

Telesná hmotnosť

Pre dapagliflozín v porovnaní s placebom sa preukázalo štatisticky významné zníženie telesnej hmotnosti (tabuľka 11). Pacienti liečení dapagliflozínom vykazovali nepretržitý pokles hmotnosti počas 24 týždňov. V dvoch štúdiách v 52. týždni boli upravené priemerné zmeny telesnej hmotnosti oproti východiskovej hodnote pre 5 mg dapagliflozínu -2,56 kg v porovnaní s placebom -3,50 kg.

Srdcové zlyhávanie

Štúdia DAPA-HF (Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure) bola medzinárodná, multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrovaná štúdia u pacientov so srdcovým zlyhávaním (funkčná trieda II-IV podľa NYHA klasifikácie [New York Heart Association]) so zníženou ejekčnou frakciou (ejekčná frakcia ľavej komory [left ventricular ejection fraction, LVEF] ≤ 40 %) navrhnutá na stanovenie účinku dapagliflozínu v porovnaní s placebom, po pridaní k základnej štandardnej liečbe, na výskyt smrti z kardiovaskulárnych príčin a zhoršenia srdcového zlyhávania.

2 373 zo 4 744 pacientov bolo randomizovaných do skupiny s 10 mg dapagliflozínu a 2 371 do skupiny s placebom a boli sledovaní počas mediánu 18 mesiacov. Priemerný vek populácie štúdie bol 66 rokov, 77 % bolo mužov.

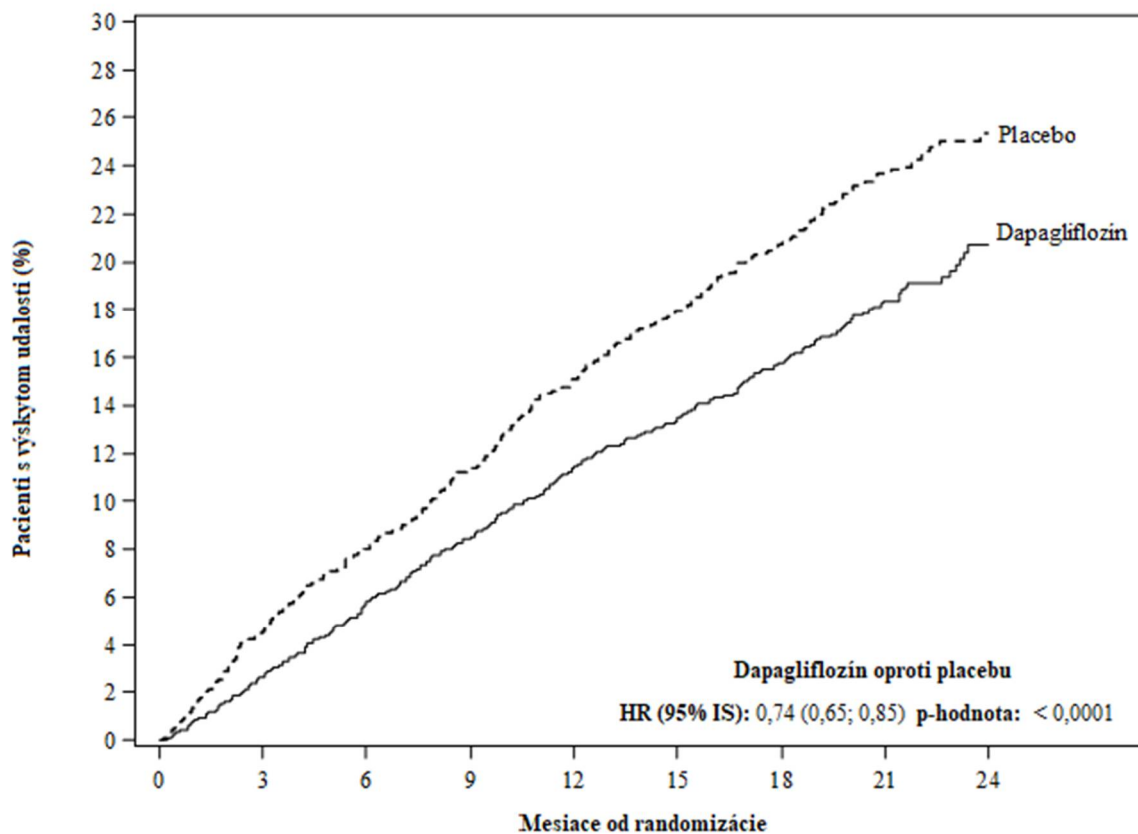
Na začiatku štúdie malo 67,5 % pacientov srdcové zlyhávanie triedy NYHA II, 31,6 % triedy NYHA III a 0,9 % triedy NYHA IV, medián LVEF bol 32 %. 56 % prípadov srdcového zlyhávania bolo ischemických, 36 % bolo neischemických a 8 % bolo neznámej etiológie. V každej liečebnej skupine malo 42 % pacientov anamnézu diabetes mellitus 2. typu a ďalšie 3 % pacientov v každej skupine boli klasifikované ako pacienti s diabetes mellitus 2. typu na základe HbA1c $\geq 6,5$ % pri vstupe do štúdie aj pri randomizácii. Pacienti sa liečili štandardnou liečbou; 94 % pacientov bolo liečených ACE-I, ARB alebo kombináciou inhibítora receptorov pre angiotenzín a inhibítora neprilyzínu (angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, ARNI; 11 %), 96 % betablokátorom, 71 % antagonistom mineralokortikoidných receptorov (mineralocorticoid receptor antagonist, MRA), 93 % diuretikom a 26 % malo implantovateľné zariadenie.

Do štúdie boli zahrnutí pacienti s eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² pri vstupe do štúdie. Priemerná eGFR bola 66 ml/min/1,73 m², 41 % pacientov malo eGFR < 60 ml/min/1,73 m² a 15 % malo eGFR < 45 ml/min/1,73 m².

Smrť z kardiovaskulárnych príčin a zhoršenie srdcového zlyhávania

Dapagliflozín v porovnaní s placebom preukázal superioritu v prevencii primárneho združeného ukazovateľa smrti z kardiovaskulárnych príčin, hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie alebo urgentnej návštevy lekára pre srdcové zlyhávanie (HR 0,74 [95 % IS: 0,65; 0,85], $p < 0,0001$). Účinok bol pozorovaný včasne a pretrvával počas celého trvania štúdie (obrázok 3).

Obrázok 3 Čas do prvého výskytu združeného ukazovateľa smrti z kardiovaskulárnych príčin, hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie alebo urgentnej návštevy lekára pre srdcové zlyhávanie



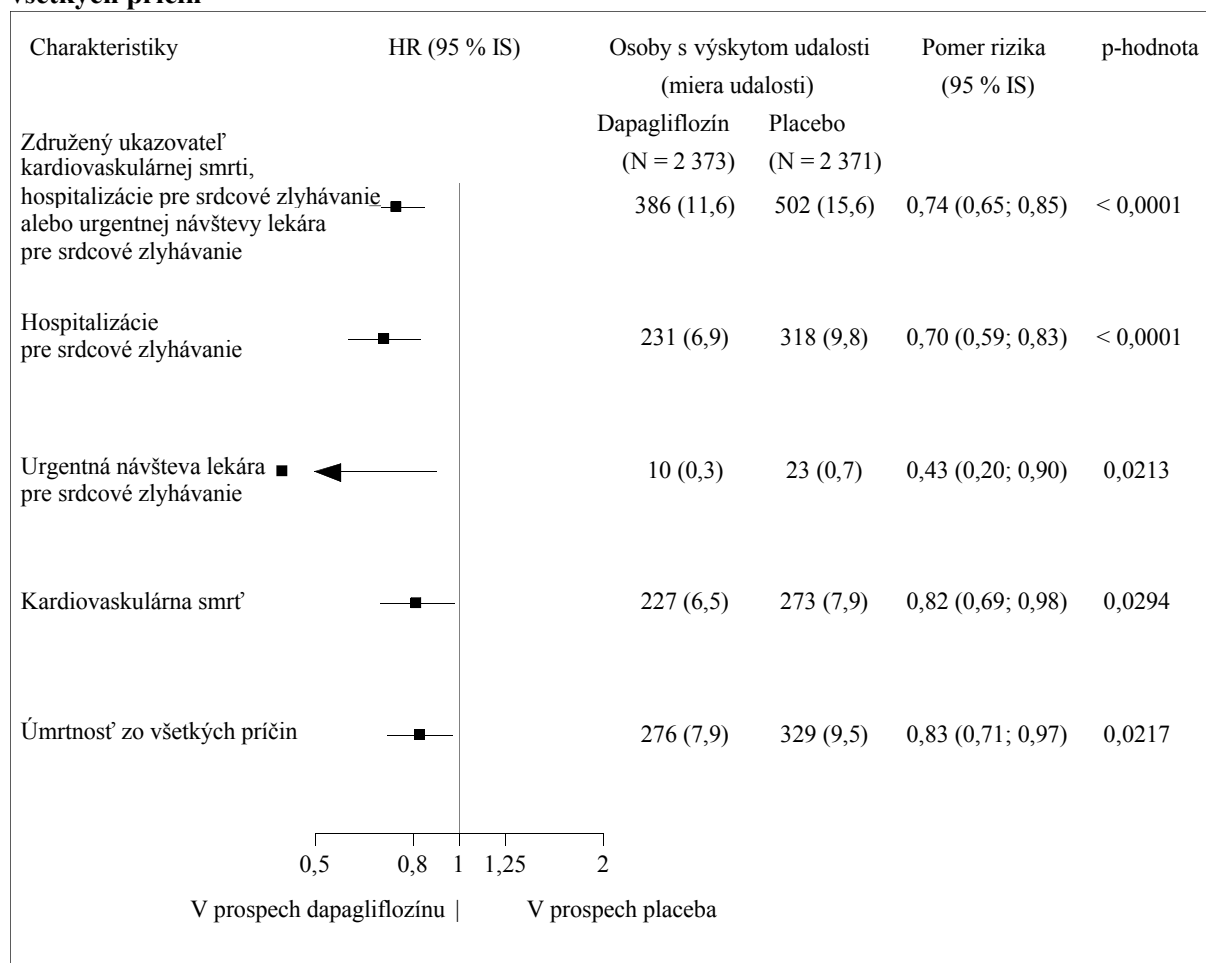
Pacienti v riziku

Dapagliflozin:	2373	2305	2221	2147	2002	1560	1146	612	210
Placebo:	2371	2258	2163	2075	1917	1478	1096	593	210

Urgentná návšteva lekára pre srdcové zlyhávanie bola definovaná ako bezodkladné, neplánované lekárske vyšetrenie, napr. na pohotovosti a potreba liečby zhoršenia srdcového zlyhávania (inej ako iba zvýšenie dávky perorálnych diuretik). Pacienti v riziku predstavujú počet pacientov v riziku na začiatku obdobia.

Všetky tri komponenty primárneho združeného ukazovateľa individuálne prispeli k účinku liečby (obrázok 4). Vyskytlo sa niekoľko urgentných návštev lekára pre srdcové zlyhávanie.

Obrázok 4 Účinky liečby na primárny združený ukazovateľ, jeho komponenty a na úmrtnosť zo všetkých príčin



Urgentná návšteva lekára pre srdcové zlyhávanie bola definovaná ako bezodkladné, neplánované lekárske vyšetrenie, napr. na pohotovosti a potreba liečby zhoršenia srdcového zlyhávania (inej ako iba zvýšenie dávky perorálnych diuretik). Počet prvých udalostí pre jednotlivé komponenty je skutočný počet prvých udalostí pre každý komponent a nezapočítava sa do počtu udalostí v združenom ukazovateli.

Miery udalostí sú uvedené ako počet osôb s výskytom udalosti na 100 pacientorokov sledovania. p-hodnoty pre jednotlivé komponenty a úmrtnosť zo všetkých príčin sú nominálne.

Dapagliflozín tiež znížil celkový počet hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie (prvej a opakujúcich sa) a smrti z kardiovaskulárnych príčin; v skupine s dapagliflozínom bolo 567 udalostí oproti 742 udalostiam v skupine s placebom (pomer miery výskytu udalostí [Rate Ratio] 0,75 [95 % IS: 0,65; 0,88], p = 0,0002).

Prínos liečby dapagliflozínom sa pozoroval u pacientov so srdcovým zlyhávaním s prítomným diabetes mellitus 2. typu alebo bez neho. Dapagliflozín znížil primárny združený ukazovateľ výskytu smrti z kardiovaskulárnych príčin a zhoršenia srdcového zlyhávania s HR 0,75 (95 % IS: 0,63; 0,90) u pacientov s diabetom a s HR 0,73 (95 % IS: 0,60; 0,88) u pacientov bez diabetu.

Prínos liečby dapagliflozínom oproti placebo na primárny ukazovateľ bol tiež konzistentný naprieč ďalšími kľúčovými podskupinami zahŕňajúcimi súbežnú liečbu srdcového zlyhávania, funkciu obličiek (eGFR), vek, pohlavie a región.

Výsledky hlásené pacientmi – príznaky srdcového zlyhávania

Účinok liečby dapagliflozínom na príznaky srdcového zlyhávania sa hodnotil pomocou celkového skóre príznakov dotazníka KCCQ-TSS (Total Symptom Score of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire), ktorý kvantifikuje frekvenciu a závažnosť príznakov srdcového zlyhávania zahŕňajúcich únavu, periférny edém, dyspnoe a ortopnoe. Skóre sa pohybuje od 0 do 100, pričom vyššie skóre predstavuje lepší zdravotný stav.

Liečba dapagliflozínom viedla k štatisticky významnému a klinicky významnému prínosu týkajúcemu sa príznakov srdcového zlyhávania oproti placebo na základe stanovenia zmeny KCCQ-TSS v 8. mesiaci oproti východiskovej hodnote (pomer výhier [Win Ratio] 1,18 [95 % IS: 1,11; 1,26], $p < 0,0001$). K výsledkom prispela frekvencia príznaku aj záťaž spôsobená príznakom. Prínos sa pozoroval v zlepšení príznakov srdcového zlyhávania aj v prevencii zhoršenia príznakov srdcového zlyhávania.

V analýze respondentov bol podiel pacientov s klinicky významným zlepšením skóre KCCQ-TSS v 8. mesiaci oproti východiskovej hodnote, definovaným ako zlepšenie o 5 bodov alebo viac, vyšší v liečebnej skupine s dapagliflozínom v porovnaní s placebo. Podiel pacientov s klinicky významným zhoršením, definovaným ako zhoršenie o 5 bodov alebo viac, bol nižší v liečebnej skupine s dapagliflozínom v porovnaní s placebo. Prínosy pozorované pri dapagliflozine pretrvali aj pri uplatnení konzervatívnejších limitov pre väčšiu klinicky významnú zmenu (tabuľka 12).

Tabuľka 12 Počet a percentuálny podiel pacientov s klinicky významným zlepšením a zhoršením skóre KCCQ-TSS v 8. mesiaci

Zmena v 8. mesiaci oproti východiskovej hodnote:	Dapagliflozí n 10 mg n ^a =2 086	Placebo n ^a =2 062	Miera pravdepodobnosti ^c (95 % IS)	p-hodnota ^f
	n (%) so zlepšením ^b	n (%) so zlepšením ^b		
Zlepšenie				
≥ 5 bodov	933 (44,7)	794 (38,5)	1,14 (1,06; 1,22)	0,0002
≥ 10 bodov	689 (33,0)	579 (28,1)	1,13 (1,05; 1,22)	0,0018
≥ 15 bodov	474 (22,7)	406 (19,7)	1,10 (1,01; 1,19)	0,0300
Zhoršenie				
	n (%) so zhoršením ^d	n (%) so zhoršením ^d	Miera pravdepodobnosti ^c (95 % IS)	p-hodnota ^f
≥ 5 bodov	537 (25,7)	693 (33,6)	0,84 (0,78; 0,89)	< 0,0001
≥ 10 bodov	395 (18,9)	506 (24,5)	0,85 (0,79; 0,92)	< 0,0001

^a Počet pacientov so sledovaným skóre KCCQ-TSS alebo pacientov, ktorí umreli pred 8. mesiacom.

^b Počet pacientov s pozorovaným zlepšením oproti východiskovej hodnote minimálne o 5, 10 alebo 15 bodov. Pacienti, ktorí umreli pred daným časovým bodom, sa započítavajú ako pacienti bez zlepšenia.

^c Pre zlepšenie je miera pravdepodobnosti > 1 v prospech dapagliflozínu v dávke 10 mg.

^d Počet pacientov s pozorovaným zhoršením oproti východiskovej hodnote minimálne o 5 alebo 10 bodov. Pacienti, ktorí umreli pred daným časovým bodom, sa započítavajú ako pacienti so zhoršením.

^e Pre zhoršenie je miera pravdepodobnosti < 1 v prospech dapagliflozínu v dávke 10 mg.

^f p-hodnoty sú nominálne.

Nefropatia

Vyskytlo sa niekoľko udalostí renálneho združeného ukazovateľa (potvrdené trvalé ≥ 50 % zníženie eGFR, ESRD alebo smrť z renálnych príčin); výskyt bol 1,2 % v skupine s dapagliflozínom a 1,6 % v skupine s placebo.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s dapagliflozínom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe diabetes mellitus 2. typu a diabetes mellitus 1. typu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s dapagliflozínom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v prevencii kardiovaskulárnych udalostí u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Dapagliflozín sa rýchlo a dobre absorboval po perorálnom podaní. Maximálne koncentrácie dapagliflozínu v plazme (C_{max}) sa zvyčajne dosiahli do 2 hodín od podania nalačno. Geometrický priemer hodnôt C_{max} a AUC_{τ} dapagliflozínu v rovnovážnom stave po podávaní jednej 10 mg dávky denne bol 158 ng/ml a 628 ng h/ml v uvedenom poradí. Absolútna biologická dostupnosť dapagliflozínu po podaní dávky 10 mg je 78 %. Pri podaní s jedlom s vysokým obsahom tuku v porovnaní s podaním nalačno sa C_{max} dapagliflozínu znížilo do 50 % a T_{max} predĺžilo približne o 1 hodinu, ale nezmenilo sa AUC. Tieto zmeny sa nepovažujú za klinicky významné. Preto sa Forxiga môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Dapagliflozín sa približne v 91 % viaže na bielkoviny. Väzba na bielkoviny ostala pri rôznych chorobných stavoch nezmenená (napr. pri poruche funkcie obličiek alebo pečene). Priemerný distribučný objem dapagliflozínu v rovnovážnom stave bol 118 litrov.

Biotransformácia

Dapagliflozín sa značne metabolizuje, hlavne za vzniku dapagliflozín 3-O-glukuronidu, ktorý je inaktívnym metabolitom. Dapagliflozín 3-O-glukuronid alebo ďalšie metabolity sa nepodieľajú na účinkoch znižujúcich hladinu glukózy. Tvorba dapagliflozín 3-O-glukuronidu je sprostredkovaná UGT1A9, enzýmom, ktorý sa nachádza v pečeni a v obličkách a metabolizácia sprostredkovaná CYP bola u ľudí nepodstatnou časťou klirensu.

Eliminácia

Po podaní jednej perorálnej dávky dapagliflozínu 10 mg zdravým jedincom bol priemerný terminálny polčas dapagliflozínu v plazme ($t_{1/2}$) 12,9 hodín. Priemerný celkový systémový klirens dapagliflozínu podaného intravenózne bol 207 ml/min. Dapagliflozín a súvisiace metabolity sa eliminujú hlavne vylučovaným močom, s menej ako 2 % nezmeneného dapagliflozínu. Po podaní 50 mg dávky [^{14}C]-dapagliflozínu sa vylúčilo 96 %, 75 % v moči a 21 % v stolici. V stolici sa približne 15 % dávky vylúčilo v nezmenenej forme.

Linearita

Expozícia dapagliflozínu sa zvyšovala úmerne so zvyšujúcou sa dávkou v rozmedzí 0,1 až 500 mg a jeho farmakokinetika sa nezmenila s časom pri opakovanom dennom podávaní až 24 týždňov.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

V rovnovážnom stave (20 mg dapagliflozínu jedenkrát denne počas 7 dní) bola priemerná systémová expozícia dapagliflozínu u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (určené meraním plazmatického klirensu iohexolu) o 32 %, 60 %

a 87 % vyššia ako u pacientov s diabetes mellitus 2. typu s normálnou funkciou obličiek. 24-hodinové vylučovanie glukózy močom v rovnovážnom stave značne záviselo od funkcie obličiek a u jedincov s diabetes mellitus 2. typu s normálnou funkciou obličiek sa vylúčilo 85 g glukózy/deň, u jedincov s miernou poruchou funkcie obličiek 52 g/deň, so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek 18 g/deň a so závažnou poruchou funkcie obličiek 11 g/deň. Vplyv hemodialýzy na expozíciu dapagliflozínu nie je známy.

Porucha funkcie pečene

U jedincov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A a B) boli priemerné hodnoty dapagliflozínu C_{max} o 12 % a AUC o 36 % vyššie ako u zdravých jedincov spárovaných kontrol. Tieto rozdiely sa nepovažujú za klinicky významné. U jedincov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) boli priemerné hodnoty dapagliflozínu C_{max} o 40 % a AUC o 67 % vyššie ako u zdravých jedincov spárovaných kontrol.

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Zvýšenie expozície v závislosti od veku nie je klinicky významné u jedincov do 70 rokov. Zvýšenú expozíciu je však možné očakávať kvôli zníženej funkcii obličiek súvisiacej s vekom. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje na vytvorenie záverov o expozícii u pacientov vo veku > 70 rokov.

Pediatriká populácia

Farmakokinetika sa u detí a dospievajúcich nesledovala.

Pohlavie

Priemerná AUC_{ss} dapagliflozínu u žien bola odhadom približne o 22 % vyššia ako u mužov.

Rasová príslušnosť

V systémovej expozícii medzi belochmi, černochochmi a aziatmi nie sú klinicky významné rozdiely.

Telesná hmotnosť

Zistilo sa, že expozícia dapagliflozínu sa znižuje so zvyšujúcou hmotnosťou. Preto pacienti s nízkou hmotnosťou môžu mať o trochu vyššiu expozíciu a pacienti s vyššou hmotnosťou o trochu nižšiu expozíciu. Rozdiely v expozícii sa však nepovažujú za klinicky významné.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a fertility neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Dapagliflozín nevyvolal nádory ani u myši ani u potkanov pri žiadnej z dávok hodnotených v rámci dvojročných štúdií karcinogenity.

Reprodukčná a vývojová toxicita

Priame podávanie dapagliflozínu dojčeným mláďatám potkanov a nepriama expozícia v pokročilej brezivosti (v období zodpovedajúcom druhému a tretiemu trimestru gravidity vzhľadom na dozrievanie obličiek u ľudí) a dojčenia sú spojené so zvýšeným výskytom a/alebo závažnosťou dilatácie obličkovej panvičky a dilatácie tubulov u potomstva.

V štúdiu juvenilnej toxicity, v ktorej sa dapagliflozín podával priamo mladým potkanom od 21. do 90. dňa po narodení, sa zaznamenala dilatácia obličkovej panvičky a tubulov pri všetkých hladinách dávok, expozície mláďat pri najnižšej testovanej dávke boli ≥ 15 -násobkom maximálnej odporúčanej dávky u ľudí. Tieto zistenia súviseli so zvýšením hmotnosti obličiek závislým od dávky a s makroskopickým zväčšením obličiek pozorovaným pri všetkých dávkach. Dilatácia obličkovej panvičky a tubulov pozorovaná u mláďat v priebehu približne 1 mesiaca zotavovania sa nezvrátila úplne.

V separátnej štúdiu prenatálneho a postnatálneho vývoja sa dapagliflozín podával brezivým samiciam potkanov od gestačného dňa 6 po postnatálny deň 21 a mláďatá boli lieku nepriamo vystavené in

utero a počas dojčenia. (Vykonala sa satelitná štúdia na stanovenie expozície dapagliflozínu v mlieku a u mláďat). Zistil sa zvýšený výskyt alebo závažnosť dilatácie obličkovej panvičky u dospelých potomkov liečených samíc, hoci iba pri najvyšších testovaných dávkach (expozície pre samice-matky predstavovali 1 415-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí a pre mláďatá 137-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí). Ďalšia vývojová toxicita bola obmedzená na zníženie telesnej hmotnosti mláďat v závislosti od dávky a pozorovala sa iba pri dávkach ≥ 15 mg/kg/deň (expozícia mláďat ≥ 29 -násobne vyššia ako hodnoty u ľudí pri maximálnych odporúčaných dávkach). Toxicita pre brezivé samice bola zrejmá iba pri najvyšších testovaných dávkach a bola obmedzená na prechodné zníženie telesnej hmotnosti a spotrebu potravy pri danej dávke. Hladina, pri ktorej nebol pozorovaný žiadny nežiaduci účinok (NOAEL) na vývojovú toxicitu, najnižšia testovaná dávka, súvisí so systémovou expozíciou brezivých samíc mnohonásobnej dávke, ktorá je približne 19-násobkom hodnoty u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke.

V ďalších štúdiách zameraných na embryofetálny vývin potkanov a králikov sa dapagliflozín podával v obdobiach predstavujúcich hlavné obdobia organogenézy u každého z druhov. Pri žiadnej testovanej dávke sa nezistila toxicita pre brezivé samice králikov ani toxicita ovplyvňujúca vývin králikov; najvyššia testovaná dávka súvisí so systémovou expozíciou pri približne 1 191-násobku maximálnej odporúčanej dávky u ľudí. U potkanov dapagliflozín nevykazoval ani embryoletálny ani teratogénny účinok pri expozícii do 1 441-násobku maximálnej odporúčanej dávky u ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

celulóza, mikrokryštalická (E460i)
laktóza
krospovidón (E1202)
oxid kremičitý (E551)
stearát horečnatý (E470b)

Filmový obal

polyvinylalkohol (E1203)
oxid titaničitý (E171)
makrogol 3350
mastenec (E553b)
žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Alu/Alu blister
Balenia po 14, 28 a 98 filmom obalených tabliet v neperforovaných kalendárnych blistroch.

Balenia po 30x1 a 90x1 filmom obalených tabliet v perforovaných blistroch s jednotlivou dávkou.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/12/795/001 14 filmom obalených tabliet
EU/1/12/795/002 28 filmom obalených tabliet
EU/1/12/795/003 98 filmom obalených tabliet
EU/1/12/795/004 30x1 (jednotlivá dávka) filmom obalených tabliet
EU/1/12/795/005 90x1 (jednotlivá dávka) filmom obalených tabliet

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. novembra 2012
Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. augusta 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZOV LIEKU

Forxiga 10 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje monohydrát dapagliflozín propándiolu, čo zodpovedá 10 mg dapagliflozínu (dapagliflozin).

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna 10 mg tableta obsahuje 50 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Žlté, bikonvexné, približne 1,1 x 0,8 cm diagonálne filmom obalené tablety v tvare kosoštvorca s vyrytým označením „10“ na jednej strane a „1428“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Diabetes mellitus 2. typu

Forxiga je indikovaná dospelým pacientom na liečbu nedostatočne kontrolovaného diabetes mellitus 2. typu ako doplnková liečba k diéte a pohybovej aktivite.

- ako monoterapia, keď sa užívanie metformínu kvôli neznášanlivosti považuje za nevhodné.
- ako doplnok k iným liekom na liečbu diabetes mellitus 2. typu.

Výsledky štúdií s ohľadom na kombináciu terapií, účinky na kontrolu glykémie, kardiovaskulárne udalosti a skúmané populácie, pozri časti 4.4, 4.5 a 5.1.

Srdcové zlyhávanie

Forxiga je indikovaná dospelým pacientom na liečbu symptomatického chronického srdcového zlyhávania so zníženou ejekčnou frakciou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Diabetes mellitus 2. typu

Odporúčaná dávka je 10 mg dapagliflozínu jedenkrát denne.

Ak sa dapagliflozín používa v kombinácii s inzulínom alebo látkami stimulujúcimi sekréciu inzulínu, ako je sulfonylurea, môže sa zväziť nižšia dávka inzulínu alebo látok stimulujúcich sekréciu inzulínu na zníženie rizika hypoglykémie (pozri časti 4.5 a 4.8).

Srdcové zlyhávanie

Odporúčaná dávka je 10 mg dapagliflozínu jedenkrát denne.

V štúdií DAPA-HF sa dapagliflozín podával spolu s ďalšími liekmi na srdcové zlyhávanie (pozri časť 5.1).

Osobitné skupiny pacientov

Liečba diabetes mellitus u pacientov s poruchou funkcie obličiek

Vzhľadom na to, že glykemická účinnosť závisí od funkcie obličiek, Forxiga sa nemá nasadiť na zlepšenie kontroly glykémie u pacientov s rýchlosťou glomerulárnej filtrácie [GFR] < 60 ml/min a má sa vysadiť v prípade GFR trvale nižšieho ako 45 ml/min (pozri časti 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

Na základe funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky.

Liečba srdcového zlyhávania u pacientov s poruchou funkcie obličiek

Na základe funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 4.4).

K dispozícii sú obmedzené skúsenosti s dapagliflozínom v liečbe srdcového zlyhávania u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa odporúča začiatočná dávka 5 mg. Pokiaľ sa dobre znáša, môže byť dávka zvýšená na 10 mg (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pacienti s diabetes mellitus 1. typu

Forxiga 10 mg sa neodporúča na liečbu srdcového zlyhávania u pacientov s diabetes mellitus 1. typu (pozri časť 4.4).

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Nie je odporúčaná žiadna úprava dávky v závislosti od veku.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť dapagliflozínu u detí vo veku 0 až < 18 rokov nebola doteraz stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Forxiga sa môže užívať perorálne jedenkrát denne s jedlom alebo bez jedla kedykoľvek počas dňa. Tablety sa majú prehltnúť celé.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Porucha funkcie obličiek

Liečba diabetes mellitus

Glykemická účinnosť dapagliflozínu závisí od funkcie obličiek a účinnosť je znížená u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek a pravdepodobne chýba u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.2, 5.1 a 5.2). U jedincov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min) mal vyšší podiel pacientov liečených dapagliflozínom v porovnaní s placebom nežiaduce reakcie vo zvýšení kreatinínu, fosforu, parathormónu (PTH) a hypotenzii.

Forxiga sa nemá nasadiť na zlepšenie kontroly glykémie pri liečbe diabetes mellitus u pacientov s GFR < 60 ml/min a má sa vysadiť v prípade GFR trvale nižšieho ako 45 ml/min. Forxiga sa

neskúmala u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min) alebo s ochorením obličiek v terminálnom štádiu (end stage renal disease, ESRD).

Monitorovanie funkcie obličiek sa odporúča nasledovne:

- Pred začatím liečby dapagliflozínom a potom najmenej raz ročne (pozri časti 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2).
- Pred začatím súbežného užívania liekov, ktoré môžu znížiť funkciu obličiek a potom v pravidelných intervaloch.
- Pri funkcii obličiek s GFR < 60 ml/min najmenej 2 až 4-krát za rok.

Liečba srdcového zlyhávania

K dispozícii sú obmedzené skúsenosti s dapagliflozínom v liečbe srdcového zlyhávania u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min).

U pacientov liečených dapagliflozínom na srdcové zlyhávania aj na diabetes mellitus 2. typu sa má pri pretrvávajúcom poklese GFR pod 45 ml/min zvážiť prídavná liečba znižujúca hladinu glukózy.

Porucha funkcie pečene

K dispozícii sú len obmedzené skúsenosti u pacientov s poruchou funkcie pečene z klinických štúdií. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene je zvýšená expozícia dapagliflozínu (pozri časti 4.2 a 5.2).

Použitie u pacientov s rizikom deplécie objemu a/alebo hypotenziou

Vzhľadom na mechanizmus účinku, dapagliflozín zvyšuje diurézu, ktorá môže viesť k miernemu poklesu krvného tlaku pozorovanému v klinických štúdiách (pozri časť 5.1). Toto môže byť výraznejšie u pacientov s veľmi vysokou koncentráciou glukózy v krvi.

Opatrnosť je potrebná u pacientov, u ktorých by dapagliflozínom privedený pokles krvného tlaku mohol predstavovať riziko, ako sú pacienti na antihypertenznej liečbe s anamnézou hypotenzie alebo starší pacienti.

V prípade pridružených stavov, ktoré môžu viesť k deplécii objemu (napr. gastrointestinálne ochorenie), sa odporúča starostlivo sledovať stav objemu (napr. fyzikálne vyšetrenie, meranie krvného tlaku, laboratórne testy vrátane hematokritu a elektrolytov). U pacientov, u ktorých sa vyvinula deplécia objemu, sa odporúča dočasné prerušenie liečby dapagliflozínom pokiaľ sa neupraví deplécia (pozri časť 4.8).

Diabetická ketoacidóza

U pacientov so zvýšeným rizikom diabetickej ketoacidózy (DKA) sa majú inhibítory sodíko-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2) používať s opatrnosťou. Pacienti, u ktorých môže byť vyššie riziko DKA, zahŕňajú pacientov s nízkou funkčnou rezervou beta-buniek (napr. pacienti s diabetom 1. typu, pacienti s diabetom 2. typu s nízkou hladinou C-peptidu alebo s latentným autoimunitným diabetom u dospelých (LADA) alebo pacienti s pankreatitídou v anamnéze), pacienti so stavmi vedúcimi k obmedzenému príjmu potravy alebo závažnej dehydratácii, pacienti, u ktorých sú dávky inzulínu znížené a pacienti so zvýšenou potrebou inzulínu z dôvodu akútneho ochorenia, chirurgického zákroku alebo nadmerného požívania alkoholu.

Riziko výskytu diabetickej ketoacidózy sa musí zvážiť v prípade nešpecifických symptómov ako sú nauzea, vracanie, anorexia, bolesť brucha, nadmerný smäd, ťažkosti s dýchaním, zmätenosť, neobvyklá únava alebo ospalosť. Ak sa vyskytnú tieto príznaky, pacienti majú byť okamžite vyšetrení na ketoacidózu, bez ohľadu na hladinu glukózy v krvi.

Pred začatím liečby dapagliflozínom sa majú zvážiť faktory v anamnéze pacienta, ktoré by ho mohli predisponovať ku ketoacidóze.

Liečba sa má prerušiť u pacientov hospitalizovaných kvôli závažným chirurgickým zákrokom alebo akútnym závažným ochoreniam. U týchto pacientov sa odporúča sledovať hladinu ketónov. Uprednostňuje sa meranie hladiny ketónov v krvi namiesto moču. Liečba dapagliflozínom sa môže opäť začať, ak je hladina ketónov normálna a stav pacienta je stabilizovaný.

Diabetes mellitus 2. typu

U pacientov liečených inhibítormi SGLT2, vrátane dapagliflozínu, boli hlásené zriedkavé prípady DKA, vrátane život ohrozujúcich a fatálnych prípadov. V mnohých prípadoch bol prejav tohto stavu atypický len s mierne zvýšenými hodnotami glukózy v krvi, menej ako 14 mmol/l (250 mg/dl).

U pacientov so suspektnou alebo diagnostikovanou DKA sa má liečba dapagliflozínom okamžite prerušiť.

Obnovenie liečby inhibítormi SGLT2 u pacientov s anamnézou DKA prítomnou počas liečby inhibítormi SGLT2 sa neodporúča, pokiaľ nebol identifikovaný a odstránený iný jednoznačný spúšťač faktor.

Diabetes mellitus 1. typu

V štúdiách s diabetes mellitus 1. typu s dapagliflozínom bola DKA hlásená s častou frekvenciou. Dapagliflozín v dávke 10 mg sa nemá používať na liečbu pacientov s diabetom 1. typu.

Nekrotizujúca fasciitída perinea (Fournierova gangréna)

U pacientov a pacientok užívajúcich inhibítory SGLT2 boli po uvedení lieku na trh hlásené prípady nekrotizujúcej fasciitídy perinea (známej tiež ako Fournierova gangréna) (pozri časť 4.8). Ide o zriedkavú, ale závažnú a potenciálne život ohrozujúcu udalosť, ktorá vyžaduje urgentný chirurgický zákrok a antibiotickú liečbu.

Pacientov je potrebné upozorniť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich vyskytne kombinácia príznakov zahŕňajúcich bolesť, citlivosť, erytém alebo opuch v oblasti genitálií alebo perinea spolu s horúčkou alebo malátnosťou. Lekár si má byť vedomý, že nekrotizujúcej fasciitíde môže predchádzať urogenitálna infekcia alebo perineálny absces. V prípade podozrenia na Fournierovu gangrénu sa má podávanie Forxigy prerušiť a má sa urýchlene začať liečba (zahŕňajúca antibiotiká a chirurgickú excíziu a vyčistenie rany).

Infekcie močových ciest

Vylučovanie glukózy močom môže súvisieť so zvýšeným rizikom infekcie močových ciest; preto sa má počas liečby pyelonefritídy alebo urosepsy zvážiť dočasné prerušenie liečby dapagliflozínom.

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Starší pacienti môžu mať zvýšené riziko vzniku deplécie objemu a je u nich väčšia pravdepodobnosť, že budú liečení diuretikami.

U starších pacientov je väčšia pravdepodobnosť, že majú poruchu funkcie obličiek a/alebo sú liečení antihypertenzívnymi liekmi, ktoré môžu spôsobiť zmeny renálnych funkcií, ako sú inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (angiotensin converting enzyme inhibitors, ACE-I) a blokátory receptorov typu 1 pre angiotenzín II (angiotensin II type 1 receptor blockers, ARB). Na starších pacientov sa vzťahujú tie isté odporúčania s ohľadom na funkciu obličiek ako na ostatných pacientov (pozri časti 4.2, 4.4, 4.8 a 5.1).

Srdcové zlyhávanie

Skúsenosti s dapagliflozínom u pacientov so srdcovým zlyhávaním triedy IV podľa klasifikácie NYHA sú obmedzené.

Amputácie dolných končatín

V dlhodobých klinických štúdiách diabetes mellitus 2. typu s inhibítormi SGLT2 sa pozoroval zvýšený počet prípadov amputácie dolných končatín (hlavne prstov). Nie je známe, či sa jedná o skupinový účinok. Je dôležité odporučiť pacientom s diabetom pravidelnú preventívnu starostlivosť o chodidlá.

Laboratórne vyšetrenie moču

Vzhľadom k mechanizmu účinku, budú mať pacienti užívajúci Forxigu test na glukózu v moči pozitívny.

Laktóza

Tablety obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkového deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

Diuretiká

Dapagliflozín sa môže pridať k diuretickému účinku tiazidu a slučkových diuretik a môže zvýšiť riziko dehydratácie a hypotenzie (pozri časť 4.4).

Inzulín a látky stimulujúce sekréciu inzulínu

Inzulín a látky stimulujúce sekréciu inzulínu, ako je sulfonylurea, spôsobujú hypoglykémii. Preto sa môže vyžadovať nižšia dávka inzulínu alebo látok stimulujúcich sekréciu inzulínu, aby sa znížilo riziko hypoglykémie pri použití v kombinácii s dapagliflozínom u pacientov s diabetes mellitus 2. typu (pozri časti 4.2 a 4.8).

Farmakokinetické interakcie

Dapagliflozín sa metabolizuje hlavne konjugáciou na glukuronid sprostredkovanou UDP-glukuronozytransferázou 1A9 (UGT1A9).

V štúdiách *in vitro* dapagliflozín neinhiboval ani cytochróm P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ani neindukoval CYP1A2, CYP2B6 alebo CYP3A4. Preto sa nepredpokladá, že by dapagliflozín menil metabolický klírens súbežne podávaných liekov, ktoré sú metabolizované týmito enzýmami.

Účinok iných liekov na dapagliflozín

Interakčné štúdie vykonané u zdravých jedincov, väčšinou s jednodávkovým režimom užívania, naznačujú, že farmakokinetika dapagliflozínu sa nemení metformínom, pioglitazónom, sitagliptínom, glimepiridom, voglibózou, hydrochlorotiazidom, bumetanidom, valsartanom alebo simvastatínom.

Po súbežnom podaní dapagliflozínu s rifampicínom (induktor rôznych aktívnych transportérov a enzýmov metabolizujúcich liečivá) sa pozorovalo 22 % zníženie systémovej expozície dapagliflozínu (AUC), ale bez klinicky významného účinku na 24-hodinové vylučovanie glukózy močom. Úprava dávky sa neodporúča. Klinicky významný účinok s inými induktormi (napr. karbamazepín, fenytoín, fenobarbital) sa neočakáva.

Po súbežnom podávaní dapagliflozínu s kyselinou mefenamovou (inhibítor UGT1A9) sa pozorovalo 55 % zvýšenie systémovej expozície dapagliflozínu, ale bez klinicky významného účinku na 24-hodinové vylučovanie glukózy močom. Úprava dávkovania sa neodporúča.

Účinok dapagliflozínu na iné lieky

V interakčných štúdiách vykonaných u zdravých jedincov, väčšinou s jednodávkovým režimom užívania, dapagliflozín nezmenil farmakokinetiku metformínu, pioglitazónu, sitagliptínu, glimepiridu, hydrochlorotiazidu, bumetanidu, valsartanu, digoxínu (substrát P-gp) alebo warfarínu (S-warfarínu, substrátu CYP2C9), alebo antikoagulačné vlastnosti warfarínu stanovené INR. Kombinácia jednej dávky dapagliflozínu 20 mg a simvastatínu (substrátu CYP3A4) vyústila do 19 % zvýšenia AUC simvastatínu a 31 % zvýšenia AUC kyseliny simvastatínovej. Zvýšenia expozícií simvastatínu a kyseliny simvastatínovej sa nepovažujú za klinicky významné.

Interferencia s testom s 1,5-anhydroglucitolom (1,5-AG)

Monitorovanie glykemickej kontroly testom s 1,5-AG sa neodporúča, pretože merania s 1,5-AG sú nespoľahlivé pri hodnotení glykemickej kontroly u pacientov užívajúcich inhibítory SGLT2. Na monitorovanie glykemickej kontroly sa odporúča použiť alternatívne metódy.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití dapagliflozínu u gravidných žien. Štúdie na potkanoch preukázali toxicitu na vývoj obličiek v období, ktoré sa zhoduje s druhým a tretím trimestrom ľudskej gravidity (pozri časť 5.3). Preto sa použitie dapagliflozínu počas druhého a tretieho trimestra gravidity neodporúča.

Ak sa zistí gravidita, liečba dapagliflozínom sa má ukončiť.

Dojčenie

Nie je známe, či sa dapagliflozín a/alebo jeho metabolity vylučujú do materského mlieka u ľudí. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie dapagliflozínu/metabolitov do mlieka, ako aj farmakologicky sprostredkované účinky u dojčených potomkov (pozri časti 5.3). Riziko u novorodencov/dojčiat nie je možné vylúčiť. Dapagliflozín sa nemá užívať počas dojčenia.

Fertilita

Účinok dapagliflozínu na fertilitu u ľudí sa nesledoval. U samcov a samíc potkanov dapagliflozín v žiadnych testovaných dávkach nepreukázali účinky na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Forxiga nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť upozornení na riziko hypoglykémie pri užívaní dapagliflozínu v kombinácii so sulfonylureou alebo inzulínom.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Diabetes mellitus 2. typu

V klinických štúdiách s diabetes mellitus 2. typu bolo viac ako 15 000 pacientov liečených dapagliflozínom.

Primárne hodnotenie bezpečnosti a znášanlivosti sa vykonalo v súhrnnej vopred špecifikovanej analýze 13 krátkodobých (do 24 týždňov) placebom kontrolovaných štúdií s 2 360 jedincami liečenými dapagliflozínom 10 mg a s 2 295 jedincami dostávajúcimi placebo.

V štúdií s dapagliflozínom sledujúcej kardiovaskulárne účinky pri liečbe diabetes mellitus 2. typu (štúdia DECLARE, pozri časť 5.1) dostávalo 8 574 pacientov dapagliflozín 10 mg a 8 569 pacientov dostávalo placebo s mediánom času expozície 48 mesiacov. Celkovo bolo 30 623 pacientorokov expozície dapagliflozínu.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami vo všetkých klinických štúdiách boli genitálne infekcie.

Srdcové zlyhávanie

V štúdií s dapagliflozínom sledujúcej kardiovaskulárne účinky liečby u pacientov so srdcovým zlyhávaním so zníženou ejekčnou frakciou (štúdia DAPA-HF) bolo 2 368 pacientov liečených 10 mg dapagliflozínu a 2 368 pacientov dostávalo placebo s mediánom času expozície 18 mesiacov. Populácia pacientov zahŕňala pacientov s diabetes mellitus 2. typu a pacientov bez diabetu, a pacientov s eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m².

Celkový bezpečnostný profil dapagliflozínu u pacientov so srdcovým zlyhávaním bol v súlade so známym bezpečnostným profilom dapagliflozínu.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli zistené v placebom kontrolovaných klinických štúdiách a v sledovaní po uvedení lieku na trh. Pre žiadnu sa nezistila súvislosť s dávkou. Nežiaduce reakcie uvedené nižšie sú klasifikované podľa frekvencie a tried orgánových systémov (system organ class, SOC). Kategórie frekvencií sú definované podľa nasledovných pravidiel: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie v placebom kontrolovaných klinických štúdiách^a a postmarketingové skúsenosti

Triedy orgánových systémov	Veľmi časté	Časté*	Menej časté**	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
<i>Infekcie a nákazy</i>		Vulvovaginitída, balanitída a súvisiace genitálne infekcie ^{*,b,c} Infekcia močových ciest ^{*,b,d}	Plesňová infekcia**		Nekrotizujúca fasciitída perinea (Fournierova gangréna) ^{b,i}
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	Hypoglykémia (keď sa použil so SU alebo inzulínom) ^b		Deplécia objemu ^{b,c} Smäd**	Diabetická ketoacidóza (pri diabetes mellitus 2. typu) ^{b,i,k}	
<i>Poruchy nervového systému</i>		Závrat			
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>			Zápcha** Sucho v ústach**		
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		Vyrážka ^j			Angioedém
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>		Bolesť chrbta [*]			
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>		Dyzúria Polyúria ^{*,f}	Noktúria**		

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			Vulvovaginálny pruritus** Genitálny pruritus**		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie hematokritu ^g Zníženie renálneho klírensu kreatinínu počas úvodnej liečby ^b Dyslipidémia ^h	Zvýšenie kreatinínu v krvi počas úvodnej liečby ^{**b} Zvýšenie močoviny v krvi ^{**} Zníženie hmotnosti ^{**}		

^aTabuľka ukazuje až 24-týždňové (krátkodobé) údaje bez ohľadu na záchrannú liečbu glykémie.

^bĎalšie informácie pozri v súvisiacich odsekoch nižšie.

^cVulvovaginitída, balanitída a súvisiace genitálne infekcie zahŕňajú, napr. preferované termíny: vulvovaginálna mykotická infekcia, vaginálna infekcia, balanitída, genitálna plesňová infekcia, vulvovaginálna kandidóza, vulvovaginitída, kandidová balanitída, genitálna kandidóza, genitálna infekcia, genitálna infekcia u mužov, infekcia penisu, vulvitída, bakteriálna vaginitída a absces vulvy.

^dInfekcia močových ciest zahŕňa nasledujúce preferované termíny uvedené v poradí hlásenej frekvencie: infekcia močových ciest, cystitída, infekcia močových ciest zapríčinená baktériami Escherichia, infekcie urogenitálneho traktu, pyelonefritída, trigonitída, uretritída, infekcia obličiek a prostatitída.

^eDeplécia objemu zahŕňa, napr. preferované termíny: dehydratácia, hypovolémia, hypotenzia.

^fPolyúria zahŕňa preferované termíny: polakizúria, polyúria, zvýšená tvorba moču.

^gPriemerná zmena hematokritu oproti východiskovej hodnote bola 2,30 % pri dapagliflozín 10 mg oproti -0,33 % pri placebe. Hodnoty hematokritu > 55 % boli hlásené u 1,3 % jedincov liečených dapagliflozínom 10 mg oproti 0,4 % u jedincov s placebom.

^hPriemerná percentuálna zmena z východiskovej hodnoty pre dapagliflozín 10 mg oproti placebo bola v uvedenom poradí: celkový cholesterol 2,5 % oproti 0,0 %; HDL cholesterol 6,0 % oproti 2,7 %; LDL cholesterol 2,9 % oproti -1,0 %; triglyceridy -2,7 % oproti -0,7 %.

ⁱ pozri časť 4.4

^jNežiaduca reakcia sa zistila po uvedení lieku na trh. Vyrážka zahŕňa nasledujúce preferované termíny uvedené v poradí podľa frekvencie v klinických štúdiách: vyrážka, generalizovaná vyrážka, pruritická vyrážka, makulárna vyrážka, makulopapulárna vyrážka, pustulárna vyrážka, vezikulárna vyrážka a erytematózna vyrážka. V aktívne a placebo kontrolovaných klinických štúdiách (dapagliflozín, N = 5 936, celková kontrola, N = 3 403), frekvencia vyrážky bola podobná pre dapagliflozín (1,4 %) a celkovú kontrolu (1,4 %), v uvedenom poradí.

^kHlásené v štúdiu sledujúcej kardiovaskulárne účinky liečby u pacientov s diabetes 2. typu (DECLARE). Frekvencia je uvedená na základe ročného výskytu.

*Hlásené u ≥ 2 % jedincov a o ≥ 1 % častejšie a minimálne u ďalších 3 jedincov liečených s dapagliflozínom 10 mg v porovnaní s placebom.

**Hlásené skúšajúcim ako možno súvisiace, pravdepodobne súvisiace alebo súvisiace so skúšanou liečbou a hlásené u $\geq 0,2$ % jedincov a o $\geq 0,1$ % častejšie a minimálne u viac ako u 3 jedincov liečených dapagliflozínom 10 mg v porovnaní s placebom.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Vulvovaginitída, balanitída a súvisiace genitálne infekcie

V súhrnnej analýze z 13 bezpečnostných štúdií boli vulvovaginitída, balanitída a súvisiace genitálne infekcie hlásené u 5,5 % jedincov užívajúcich dapagliflozín 10 mg a u 0,6 % jedincov, ktorí dostávali placebo. Väčšina infekcií bola mierna až stredne závažná a jedinci odpovedali na začiatočnú štandardnú liečbu a zriedkavo vyústili do ukončenia liečby dapagliflozínom. Tieto infekcie boli častejšie u žien (8,4 % a 1,2 % pre dapagliflozín a placebo, v uvedenom poradí) a u jedincov s infekciami v anamnéze bola pravdepodobnosť rekurentných infekcií väčšia.

V štúdiu DECLARE boli počty pacientov so závažnými udalosťami genitálnych infekcií nízke a vyvážené: 2 pacienti v skupine s dapagliflozínom a 2 v skupine s placebom.

V štúdiu DAPA-HF sa u žiadneho z pacientov v skupine s dapagliflozínom nehlásili závažné nežiaduce udalosti genitálnych infekcií, pričom tieto sa hlásili u jedného pacienta v skupine s placebom. 7 (0,3 %) pacientov v skupine s dapagliflozínom malo nežiaduce udalosti vedúce

k ukončeniu liečby v dôsledku genitálnych infekcií, pričom v skupine s placebom nemal tieto udalosti žiadny pacient.

Nekrotizujúca fasciitída perinea (Fournierova gangréna)

U pacientov užívajúcich inhibítory SGLT2, vrátane dapagliflozínu, boli po uvedení lieku na trh hlásené prípady Fournierovej gangrény (pozri časť 4.4).

V štúdií DECLARE zahŕňajúcej 17 160 pacientov s diabetes mellitus 2. typu, s mediánom trvania expozície 48 mesiacov sa zaznamenalo celkovo 6 prípadov Fournierovej gangrény, jeden v skupine liečenej dapagliflozínom a 5 v skupine s placebom.

Hypoglykémia

Frekvencia výskytu hypoglykémie závisela od typu základnej liečby použitej v klinických štúdiách diabetes mellitus.

V štúdiách s dapagliflozínom v monoterapii po pridaní k metformínu alebo po pridaní ku sitagliptínu (s metformínom alebo bez metformínu), frekvencia výskytu menej významných epizód hypoglykémie bola v liečených skupinách, vrátane placeba, podobná (< 5 %) až do 102 týždňov liečby. Vo všetkých štúdiách bol výskyt významných epizód hypoglykémie menej častý a v skupinách liečených s dapagliflozínom alebo placebom porovnateľný. V štúdiách prídavnej liečby k sulfonyluree a prídavnej liečby k inzulínu bol výskyt hypoglykémie vyšší (pozri časť 4.5).

V štúdií prídavnej liečby ku glimepiridu boli v 24. a 48. týždni menej významné epizódy hypoglykémie hlásené častejšie v skupine liečenej s dapagliflozínom 10 mg a glimepiridom (6,0 % a 7,9 % v uvedenom poradí) ako v skupine s placebom a glimepiridom (2,1 % a 2,1 % v uvedenom poradí).

V štúdií prídavnej liečby k inzulínu boli významné epizódy hypoglykémie hlásené u 0,5 % a 1,0 % jedincov liečených dapagliflozínom 10 mg s inzulínom po 24 a 104 týždňoch, v uvedenom poradí, a u 0,5 % jedincov v skupine liečenej placebom s inzulínom po 24 a 104 týždňoch. Po 24 a 104 týždňoch boli menej významné epizódy hypoglykémie hlásené v uvedenom poradí u 40,3 % a 53,1 % jedincov, ktorí dostávali dapagliflozín 10 mg s inzulínom a u 34,0 % a 41,6 % jedincov, ktorí dostávali placebo s inzulínom.

V štúdií prídavnej liečby k metformínu a sulfonylurey neboli hlásené žiadne významné epizódy hypoglykémie až do 24 týždňov. Menej významné epizódy hypoglykémie boli hlásené u 12,8 % jedincov, ktorí dostávali dapagliflozín 10 mg s metformínom a sulfonylureou a u 3,7 % jedincov, ktorí dostávali placebo s metformínom a sulfonylureou.

V štúdií DECLARE sa pri dapagliflozíne v porovnaní s placebom nepozorovalo zvýšené riziko významných epizód hypoglykémie. Významné epizódy hypoglykémie sa hlásili u 58 (0,7 %) pacientov liečených dapagliflozínom a u 83 (1,0 %) pacientov dostávajúcich placebo.

V štúdií DAPA-HF sa významné udalosti hypoglykémie hlásili u 4 (0,2 %) pacientov v liečebnej skupine s dapagliflozínom aj v skupine s placebom a pozorovali sa iba u pacientov s diabetes mellitus 2. typu.

Deplécia objemu

V súhrnnej analýze z 13 bezpečnostných štúdií boli hlásené reakcie naznačujúce depléciu objemu (vrátane hlásení dehydratácie, hypovolémie alebo hypotenzie) u 1,1 % jedincov užívajúcich dapagliflozín 10 mg a u 0,7 % jedincov užívajúcich placebo; závažné reakcie sa vyskytli u < 0,2 % jedincov a ich výskyt pri použití dapagliflozínu 10 mg a placeba bol vyrovnaný (pozri časť 4.4).

V štúdií DECLARE boli počty pacientov s udalosťami naznačujúcimi depléciu objemu vyrovnané medzi oboma liečebnými skupinami: 213 (2,5 %) v skupine s dapagliflozínom a 207 (2,4 %) v skupine s placebom. Závažné nežiaduce udalosti sa hlásili u 81 (0,9 %) pacientov v skupine s dapagliflozínom a u 70 (0,8 %) pacientov v skupine s placebom. Výskyt udalostí bol vo

všeobecne vyrovnaný medzi oboma liečebnými skupinami vo všetkých podskupinách zahŕňajúcich vek, užívanie diuretík, krvný tlak a užívanie inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE-I)/blokátorov receptorov typu 1 pre angiotenzín II (ARB). U pacientov s eGFR < 60 ml/min/1,73 m² na začiatku bolo v skupine s dapagliflozínom 19 závažných nežiaducich udalostí naznačujúcich depléciu objemu a 13 udalostí v skupine s placebom.

V štúdií DAPA-HF bolo 170 (7,2 %) pacientov s udalosťami naznačujúcimi depléciu objemu v skupine s dapagliflozínom a 153 (6,5 %) v skupine s placebom. V skupine s dapagliflozínom bolo menej pacientov so závažnými udalosťami príznakov naznačujúcimi depléciu objemu (23 [1,0 %]) v porovnaní so skupinou s placebom (38 [1,6 %]). Výsledky boli podobné bez ohľadu na východiskový výskyt diabetu a východiskovú eGFR.

Diabetická ketoacidóza pri diabetes mellitus 2. typu

V štúdií DECLARE s mediánom expozície 48 mesiacov boli udalosti DKA hlásené u 27 pacientov v skupine s dapagliflozínom 10 mg a u 12 pacientov v skupine s placebom. Udalosti sa vyskytli rovnomerne počas celého trvania štúdie. Z 27 pacientov s udalosťami DKA v skupine s dapagliflozínom bolo 22 v čase udalosti súbežne liečených inzulínom. Spúšťacie faktory pre DKA sa v populácii s diabetes mellitus typu 2. očakávali (pozri časť 4.4).

V štúdií DAPA-HF sa udalosti DKA hlásili u 3 pacientov s diabetes mellitus 2. typu v skupine s dapagliflozínom, pričom v skupine s placebom sa tieto udalosti nehlásili u žiadneho pacienta.

Infekcie močových ciest

V súhrnnej analýze z 13 bezpečnostných štúdií boli infekcie močových ciest častejšie hlásené pri dapagliflozíne 10 mg v porovnaní s placebom (4,7 % oproti 3,5 % v uvedenom poradí; pozri časť 4.4). Väčšina infekcií bola mierna až stredne závažná a jedinci odpovedali na začiatočnú štandardnú liečbu a zriedkavo viedli k ukončeniu liečby dapagliflozínom. Tieto infekcie boli častejšie u žien a u jedincov s infekciami v anamnéze bola pravdepodobnosť rekurentných infekcií väčšia.

V štúdií DECLARE boli závažné udalosti infekcií močových ciest hlásené menej často pri dapagliflozíne 10 mg v porovnaní s placebom, 79 (0,9 %) udalostí oproti 109 (1,3 %) v uvedenom poradí.

V štúdií DAPA-HF bolo 14 (0,6 %) pacientov so závažnými nežiaducimi udalosťami infekcií močových ciest v skupine s dapagliflozínom a 17 (0,7 %) v skupine s placebom. 5 (0,2 %) pacientov v skupine s dapagliflozínom aj v skupine s placebom malo nežiaduce udalosti vedúce k ukončeniu liečby v dôsledku infekcií močových ciest.

Zvýšený kreatinín

Nežiaduce reakcie týkajúce sa zvýšeného kreatinínu boli zoskupené (napr. znížený renálny klírens kreatinínu, porucha funkcie obličiek, zvýšená hladina kreatinínu v krvi a znížená rýchlosť glomerulárnej filtrácie). V bezpečnostnom súhrne 13 štúdií bolo toto zoskupenie reakcií bolo hlásené u 3,2 % pacientov, ktorí dostávali dapagliflozín 10 mg a u 1,8 % pacientov, ktorí dostávali placebo. U pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo s miernou poruchou funkcie obličiek (východisková hodnota eGFR \geq 60 ml/min/1,73 m²) bolo toto zoskupenie reakcií hlásené u 1,3 % pacientov, ktorí dostávali dapagliflozín 10 mg a u 0,8 % pacientov, ktorí dostávali placebo. Tieto reakcie boli častejšie u pacientov s východiskovou hodnotou eGFR \geq 30 a < 60 ml/min/1,73 m² (18,5 % pri dapagliflozíne 10 mg oproti 9,3 % pri placebe).

Ďalšie hodnotenie pacientov, u ktorých sa vyskytli nežiaduce udalosti týkajúce sa obličiek, preukázalo, že väčšina z nich mala zmeny sérového kreatinínu \leq 0,5 mg/dl oproti východiskovej hodnote. Zvýšenia kreatinínu boli zvyčajne prechodné počas kontinuálnej liečby alebo reverzibilné po ukončení liečby.

V štúdií DECLARE zahŕňajúcej starších pacientov a pacientov s poruchou funkcie obličiek (eGFR nižšia ako 60 ml/min/1,73 m²) sa eGFR postupom času znižovala v oboch liečebných skupinách. 1.

rok bola priemerná hodnota eGFR mierne nižšia a 4. rok bola priemerná hodnota eGFR mierne vyššia v skupine s dapagliflozínom v porovnaní so skupinou s placebom.

V štúdií DAPA-HF sa eGFR v skupine s dapagliflozínom aj v skupine s placebom znižovala v priebehu času. Začiatkové zníženie priemernej eGFR v skupine s dapagliflozínom bolo $-4,3 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ a v skupine s placebom $-1,1 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Po 20 mesiacoch bola zmena eGFR oproti východiskovej hodnote podobná medzi liečebnými skupinami: $-5,3 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ pre dapagliflozín a $-4,5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ pre placebo.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Nepreukázala sa toxicita dapagliflozínu u zdravých jedincov užívajúcich jednotlivé dávky až do 500 mg perorálne (50-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí). Títo jedinci mali glukózu detegovateľnú v moči po dobu, ktorá závisela od dávky (najmenej 5 dní pri dávke 500 mg), bez akýchkoľvek hlásení dehydratácie, hypotenzie alebo nerovnováhy elektrolytov a bez akéhokoľvek klinicky významného účinku na QTc interval. Výskyt hypoglykémie bol podobný ako pri placebe. V klinických štúdiách s podávaním dávok jedenkrát denne až do 100 mg denne (10-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí) počas 2 týždňov zdravým jedincom a jedincom s diabetes mellitus 2. typu, bol výskyt hypoglykémie v porovnaní s placebom mierne vyšší a nebol závislý od dávky. Výskyt nežiaducich udalostí vrátane dehydratácie alebo hypotenzie bol podobný ako pri placebe a nezistili sa žiadne klinicky významné zmeny výsledkov laboratórnych testov vrátane hodnôt elektrolytov v sére a biomarkerov funkcie obličiek v závislosti od dávky.

V prípade predávkovania je v závislosti od klinického stavu pacienta potrebné zahájiť vhodnú podpornú liečbu. Odstránenie dapagliflozínu hemodialýzou sa nesledovalo.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká, inhibitory sodíko-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2), ATC kód: A10BK01

Mechanizmus účinku

Dapagliflozín je vysoko účinným (K_i : 0,55 nM), selektívnym a reverzibilným inhibítorom SGLT2.

Inhibícia SGLT2 dapagliflozínom znižuje reabsorpciu glukózy z glomerulárneho filtrátu v proximálnom tubule obličiek za súbežného zníženia reabsorpcie sodíka, čo vedie k vylučovaniu glukózy močom a osmotickej diuréze. Dapagliflozín preto zvyšuje transport sodíka do distálneho tubulu. Predpokladá sa, že toto zvyšuje tubuloglomerulárnu spätnú väzbu a znižuje intraglomerulárny tlak. V kombinácii s osmotickou diurézou to vedie k zníženiu objemového preťaženia, zníženiu krvného tlaku a nižšiemu predpätiu (preload) a doťaženiu (afterload) srdca, čo môže mať priaznivé účinky na remodeláciu srdca. Ďalšie účinky zahŕňajú zvýšenie hematokritu a zníženie telesnej hmotnosti. Ako sa preukázalo v štúdií DAPA-HF, prínosy dapagliflozínu týkajúce sa srdca nie sú výlučne závislé od účinku znižujúceho hladinu glukózy v krvi a nie sú obmedzené len na pacientov s diabetom.

Dapagliflozín zlepšuje hladinu glukózy v plazme nalačno aj po jedle znižovaním reabsorpcie glukózy obličkami, čo vedie k vylučovaniu glukózy močom. Toto vylučovanie glukózy (glykozúria) je

pozorované po prvej dávke, pretrváva počas 24 hodinového intervalu dávkovania a udržiava sa počas trvania liečby. Množstvo glukózy odstránenej obličkami prostredníctvom tohto spôsobu účinku závisí od koncentrácie glukózy v krvi a od GFR. V dôsledku toho má dapagliflozín u osôb s normálnou hladinou glukózy v krvi nízku tendenciu spôsobovať hypoglykémiu. V odpovedi na hypoglykémiu dapagliflozín nezhoršuje normálnu endogénnu tvorbu glukózy. Dapagliflozín pôsobí nezávisle od sekrécie a účinku inzulínu. V klinických štúdiách s dapagliflozínom sa pozorovalo zlepšenie funkcie beta buniek hodnotením pomocou modelu homeostázy (Homeostasis Model Assessment- β , HOMA- β).

SGLT2 je selektívne exprimovaný v obličkách. Dapagliflozín neinhibuje iné transportéry dôležité pre transport glukózy do periférnych tkanív a je > 1 400-násobne selektívnejší pre SGLT2 ako pre SGLT1, hlavný transportér v čreve zodpovedný za absorpciu glukózy.

Farmakodynamické účinky

Po podaní dapagliflozínu sa u zdravých jedincov a u jedincov s diabetes mellitus 2. typu zaznamenalo zvýšené množstvo glukózy v moči. Pri dávke dapagliflozínu 10 mg denne počas 12 týždňov u jedincov s diabetes mellitus 2. typu sa močom vylúčilo približne 70 g glukózy (čo zodpovedá 280 kcal/deň). Sledovalo sa trvalé vylučovanie glukózy u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, ktorým sa podával dapagliflozín 10 mg/deň až 2 roky.

Pri dapagliflozíne malo vylučovanie glukózy močom za následok aj osmotickú diurézu a zvýšený objem moču u pacientov s diabetes mellitus 2. typu. Zvýšenie objemu moču u pacientov s diabetes mellitus 2. typu liečených dapagliflozínom 10 mg zostalo zachované po 12 týždňoch a predstavovalo približne 375 ml/deň. Zvýšenie objemu moču sa spájalo s malým a prechodným zvýšením vylučovania sodíka močom, ktoré nesúviselo so zmenami koncentrácií sodíka v sére.

Prechodne (3 až 7 dní) sa zvýšilo aj vylučovanie kyseliny močovej močom a bolo sprevádzané pretrvávajúcim poklesom koncentrácie kyseliny močovej v sére. Po 24 týždňoch sa pokles koncentrácie kyseliny močovej v sére pohyboval v rozmedzí -48,3 až -18,3 mikromolov/l (-0,87 až -0,33 mg/dl).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Diabetes mellitus 2. typu

Zlepšenie kontroly glykémie aj zníženie kardiovaskulárnej morbidity a mortality sú neoddeliteľnou súčasťou liečby diabetu 2. typu.

Na hodnotenie glykemickej účinnosti a bezpečnosti Forxigy sa vykonalo štrnásť dvojito zaslepených, randomizovaných, kontrolovaných klinických štúdií u 7 056 jedincov s diabetom 2. typu; 4 737 jedincov bolo v týchto štúdiách liečených dapagliflozínom. Dĺžka liečby bola v dvanástich štúdiách 24 týždňov, v 8 štúdiách s dlhodobým rozšírením bola v rozmedzí od 24 do 80 týždňov (až do celkového trvania štúdie 104 týždňov), v jednej štúdii bola 28 týždňov a v jednej štúdii bola 52 týždňov s dlhodobým rozšírením 52 a 104 týždňov (celkové trvanie štúdie 208 týždňov). Priemerná dĺžka liečby diabetu bola v rozmedzí od 1,4 do 16,9 rokov. Päťdesiat percent (50 %) malo miernu poruchu funkcie obličiek a 11 % malo stredne závažnú poruchu funkcie obličiek. Päťdesiatjeden percent (51 %) jedincov boli muži, 84 % belosi, 8 % aziati, 4 % černosi a 4 % príslušníci iných rás. Osemdesiatjeden percent (81 %) jedincov malo index telesnej hmotnosti (BMI) \geq 27. Okrem toho sa uskutočnili dve 12-týždňové, placebom kontrolované štúdie u pacientov s nedostatočne kontrolovaným diabetom 2. typu a hypertenziou.

Štúdia kardiovaskulárnych účinkov liečby (DECLARE) sa uskutočnila s dapagliflozínom 10 mg v porovnaní s placebom u 17 160 pacientov s diabetes mellitus 2. typu s potvrdeným kardiovaskulárnym ochorením alebo bez neho, aby sa vyhodnotil účinok na kardiovaskulárne a renálne udalosti.

Kontrola glykémie

Monoterapia

Na hodnotenie bezpečnosti a účinnosti monoterapie Forxigy sa u pacientov s nedostatočne kontrolovaným diabetes mellitus 2. typu vykonala dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia v trvaní 24 týždňov (s pridaním obdobia rozšírenia). Liečba dapagliflozínom jedenkrát denne sa v porovnaní s placebom prejavila štatisticky významnými ($p < 0,0001$) poklesmi hodnôt HbA1c (tabuľka 2).

V období rozšírenej štúdie sa pokles hodnôt HbA1c zachoval až do 102. týždňa (upravená priemerná zmena od východiskových hodnôt -0,61 % pre dapagliflozín 10 mg a -0,17 % pre placebo).

Tabuľka 2 Výsledky z 24. týždňa (LOCF^a) placebom kontrolovanej štúdie dapagliflozínu v monoterapii

	Monoterapia	
	Dapagliflozín 10 mg	Placebo
N^b	70	75
HbA1c (%)		
Východisková hodnota (priemer)	8,01	7,79
Zmena od východiskovej hodnoty ^c	-0,89	-0,23
Rozdiel oproti placebu ^c (95 % IS)	-0,66* (-0,96; -0,36)	
Jedinci (%) dosahujúci: HbA1c < 7 %		
Upravený podľa východiskovej hodnoty	50,8 [§]	31,6
Telesná hmotnosť (kg)		
Východisková hodnota (priemer)	94,13	88,77
Zmena od východiskovej hodnoty ^c	-3,16	-2,19
Rozdiel oproti placebu ^c (95 % IS)	-0,97 (-2,20; 0,25)	

^aLOCF: Analýza, ktorá používa posledné hodnotenie v štúdiu (pred podaním záchranej liečby zachráneným pacientom)

^bVšetci zaradení jedinci, ktorí užili aspoň 1 dávku skúšaného lieku v štúdiu pri dvojito zaslepení počas krátkodobého dvojito zaslepeného obdobia

^cPriemer najmenších štvorcov upravený podľa východiskovej hodnoty

*p-hodnota < 0,0001 oproti placebu

[§]Nie je hodnotený z hľadiska štatistickej významnosti v dôsledku sekvenčného testovania sekundárnych koncových ukazovateľov

Prídavná kombinovaná liečba

V 52-týždňovej aktívne kontrolovanej non-inferiornej štúdiu (s 52 a 104-týždňovým rozšíreným obdobím) sa hodnotila Forxiga v prídavnej liečbe k metformínu v porovnaní so sulfonylureou (glipizid) v prídavnej liečbe k metformínu u jedincov s nedostatočnou kontrolou glykémie (HbA1c > 6,5 % a ≤ 10 %). Výsledky v porovnaní s glipizidom preukázali podobný priemerný pokles HbA1c od východiskovej hodnoty do 52. týždňa, čo dokazuje non-inferioritu (tabuľka 3). V 104. týždni bola upravená priemerná zmena od východiskovej hodnoty v HbA1c -0,32 % pre dapagliflozín a -0,14 % pre glipizid. V 208. týždni bola upravená priemerná zmena od východiskovej hodnoty v HbA1c -0,10 % pre dapagliflozín a 0,20 % pre glipizid. Po 52, 104 a 208 týždňoch zaznamenalo najmenej jednu epizódu hypoglykémie významne menej jedincov v skupine liečenej dapagliflozínom (3,5 %, 4,3 % a 5,0 % v uvedenom poradí) v porovnaní so skupinou liečenou glipizidom (40,8 %, 47 % a 50,0 % v uvedenom poradí). V 104. a 208. týždni bol podiel jedincov, ktorí zostali v štúdiu 56,2 % a 39,7 % pre skupinu liečených dapagliflozínom a 50,0 % a 34,6 % pre skupinu liečených glipizidom.

Tabuľka 3 Výsledky z 52. týždňa (LOCF^a) aktívne kontrolovanej štúdie porovnávajúcej dapagliflozín s glipizidom v prídavnej liečbe k metformínu

Ukazovateľ	Dapagliflozín + metformín	Glipizid + metformín
N^b	400	401
HbA1c (%)		
Východisková hodnota (priemer)	7,69	7,74
Zmena od východiskovej hodnoty ^c	-0,52	-0,52
Rozdiel v porovnaní s glipizidom + metformín ^c	0,00 ^d	
(95 % IS)	(-0,11; 0,11)	
Telesná hmotnosť (kg)		
Východiskový stav (priemer)	88,44	87,60
Zmena od východiskového stavu ^c	-3,22	1,44
Rozdiel oproti glipizid + metformín ^c	-4,65*	
(95 % IS)	(-5,14; -4,17)	

^aLOCF: Analýza, ktorá používa posledné hodnotenie v štúdiu

^bRandomizovaní a liečení jedinci, u ktorých sa meranie vykonalo na začiatku a najmenej jedenkrát po základnom hodnotení účinnosti

^cPriemer najmenších štvorcov upravený podľa východiskovej hodnoty

^dNon-inferiórny s kombináciou glipizid + metformín

*p-hodnota < 0,0001

Dapagliflozín v prídavnej liečbe k metformínu, glimepiridu, metformínu a sulfonylurey, sitagliptínu (s metformínom alebo bez metformínu) alebo inzulínu v porovnaní s podávaním placebo spôsobil štatisticky významný pokles HbA1c po 24 týždňoch ($p < 0,0001$; tabuľky 4, 5 a 6).

Pokles HbA1c zaznamenaný v 24. týždni zostal zachovaný v prídavných kombinovaných štúdiách (glimepirid a inzulín) s údajmi zo 48. týždňa (glimepirid) a s údajmi až do 104. týždňa (inzulín). V 48. týždni, keď sa pridal k sitagliptínu (s metformínom alebo bez metformínu) priemerná zmena upravená podľa východiskovej hodnoty pre dapagliflozín 10 mg a placebo bola -0,30 % a 0,38 %, v uvedenom poradí. V prípade prídavnej štúdie k metformínu sa pokles HbA1c zachoval do 102. týždňa (priemerná zmena upravená podľa východiskovej hodnoty -0,78 % pre 10 mg a 0,02 % pre placebo). V 104. týždni pre inzulín (s alebo bez pridania ďalších perorálnych liekov na zníženie glukózy) bol pokles HbA1c -0,71 % a -0,06 % upravenej priemernej zmeny od východiskových hodnôt pre dapagliflozín 10 mg a placebo, v uvedenom poradí. Po 48 a 104 týždňoch zostala dávka inzulínu s priemernou dávkou 76 IU/deň stabilná v porovnaní s východiskovou hodnotou u jedincov liečených dapagliflozínom 10 mg. V skupine s placebom došlo k zvýšeniu priemeru 10,5 IU/deň a 18,3 IU/deň od východiskovej hodnoty (stredná priemerná dávka 84 a 92 IU/deň) po 48 a 104 týždňoch, v uvedenom poradí. V 104. týždni bol podiel jedincov, ktorí zostali v štúdiu 72,4 % pre skupinu liečených dapagliflozínom 10 mg a 54,8 % pre skupinu s placebom.

Tabuľka 4 Výsledky 24-týždňových (LOCF^a) placebo kontrovaných štúdií dapagliflozínu v prídavnej kombinovanej liečbe s metformínom alebo sitagliptínom (s metformínom alebo bez metformínu)

	Prídavná kombinácia			
	Metformín ¹		DPP-4 inhibítor (sitagliptín ²) ± metformín ¹	
	Dapagliflozín 10 mg	Placebo	Dapagliflozín 10 mg	Placebo
N^b	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Východisková hodnota (priemer)	7,92	8,11	7,90	7,97
Zmena od východiskovej hodnoty	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Rozdiel oproti placebo ^c (95 % IS)	-0,54* (-0,74; -0,34)		-0,48* (-0,62; -0,34)	
Jedinci (%) dosahujúci: HbA1c < 7 %				
Upravený podľa východiskovej hodnoty	40,6**	25,9		
Telesná hmotnosť (kg)				
Východisková hodnota (priemer)	86,28	87,74	91,02	89,23
Zmena od východiskovej hodnoty	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Rozdiel oproti placebo ^c (95 % IS)	-1,97* (-2,63; -1,31)		-1,89* (-2,37; -1,40)	

¹Metformín ≥ 1 500 mg/deň

²sitagliptín 100 mg/deň

^aLOCF: Analýza, ktorá používa posledné hodnotenie v štúdiu (pred podaním záchranej liečby zachráneným pacientom)

^bVšetci randomizovaní jedinci, ktorí užili aspoň jednu dávku v dvojito zaslepenej štúdiu počas krátkodobého dvojito zaslepeného obdobia

^cPriemer najmenších štvorcov upravený podľa východiskovej hodnoty

*p-hodnota < 0,0001 oproti placebo + perorálne antidiabetikum

**p-hodnota < 0,05 oproti placebo + perorálne antidiabetikum

Tabuľka 5 Výsledky 24-týždňových placebom kontrolovaných štúdií dapagliflozínu v prídavnej kombinovanej liečbe so sulfonylureou (glimepirid) alebo metformín a sulfonylurea

	Prídavná kombinácia			
	Sulfonylurea (glimepirid ¹)		Sulfonylurea + metformín ²	
	Dapagliflozín 10 mg	Placebo	Dapagliflozín 10 mg	Placebo
N^a	151	145	108	108
HbA1c (%)^b				
Východisková hodnota (priemer)	8,07	8,15	8,08	8,24
Zmena od východiskovej hodnoty ^c	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Rozdiel oproti placebo ^c (95 % IS)	-0,68* (-0,86; -0,51)		-0,69* (-0,89; -0,49)	
Jedinci (%) dosahujúci: HbA1c < 7 % (LOCF)^d				
Upravený podľa východiskovej hodnoty	31,7*	13,0	31,8*	11,1
Telesná hmotnosť (kg) (LOCF)^d				
Východisková hodnota (priemer)	80,56	80,94	88,57	90,07
Zmena od východiskovej hodnoty ^c	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Rozdiel oproti placebo ^c (95 % IS)	-1,54* (-2,17; -0,92)		-2,07* (-2,79; -1,35)	

¹glimepirid 4 mg/deň

²metformín (formulácie s okamžitým alebo predĺženým uvoľňovaním) \geq 1500 mg/deň plus maximálne tolerovaná dávka, ktorá musí byť aspoň polovica maximálnej dávky sulfonylurey po dobu najmenej 8 týždňov pred vstupom do štúdie

^a Randomizovaní a liečení pacienti s východiskovou hodnotou a najmenej 1 po východiskovej hodnote merania účinnosti.

^bStĺpce 1 a 2, HbA1c analyzovaní LOCF (pozri odkaz d); stĺpce 3 a 4, HbA1c analyzovaní LRM (pozri odkaz e)

^cPriemer najmenších štvorcov upravený podľa východiskovej hodnoty

^dLOCF: Analýza, ktorá používa posledné hodnotenie v štúdiu (pred podaním záchranej liečby zachráneným pacientom)

^eLRM: Analýza longitudinálnych opakovaných meraní

*p-hodnota < 0,0001 oproti placebo + perorálne antidiabetiká

Tabuľka 6 Výsledky z 24. týždňa (LOCF^a) placebom kontrolovanej štúdie dapagliflozínu v kombinácii s inzulínom (samotným alebo s perorálnymi antidiabetikami)

Ukazovateľ	Dapagliflozín 10 mg + inzulín	Placebo + inzulín
	\pm perorálne antidiabetiká ²	\pm perorálne antidiabetiká ²
N^b	194	193
HbA1c (%)		
Východisková hodnota (priemer)	8,58	8,46
Zmena od východiskovej hodnoty ^c	-0,90	-0,30
Rozdiel oproti placebo ^c (95 % IS)	-0,60* (-0,74; -0,45)	
Telesná hmotnosť (kg)		
Východisková hodnota (priemer)	94,63	94,21
Zmena od východiskovej hodnoty ^c	-1,67	0,02
Rozdiel oproti placebo ^c (95 % IS)	-1,68* (-2,19; -1,18)	
Priemerná denná dávka inzulínu (IU)¹		

Ukazovateľ	Dapagliflozín 10 mg + inzulín ± perorálne antidiabetiká ²	Placebo + inzulín ± perorálne antidiabetiká ²
Východisková dávka (priemer)	77,96	73,96
Zmena od východiskovej dávky ^c	-1,16	5,08
Rozdiel oproti placebo ^c (95 % IS)	-6,23* (-8,84; -3,63)	
Pacienti s priemerným znížením dennej dávky inzulínu najmenej o 10 % (%)	19,7**	11,0

^aLOCF: Analýza, ktorá používa posledné hodnotenie v štúdiu (pred alebo v deň 1. titrácie inzulínu nahor, v prípade potreby)

^bVšetci zaradení jedinci, ktorí užili aspoň 1 dávku skúšaného lieku v štúdiu pri dvojito zaslepení počas krátkodobého dvojito zaslepeného obdobia

^cPriemer najmenších štvorcov upravený podľa východiskovej hodnoty a použitého perorálneho antidiabetika

*p-hodnota < 0,0001 oproti placebo + inzulín ± perorálne antidiabetikum

**p-hodnota < 0,05 oproti placebo + inzulín ± perorálne antidiabetikum

¹Titrácia režimov inzulínu nahor (vrátane krátkodobého pôsobiacého inzulínu, strednodobého pôsobiacého inzulínu a bazálneho inzulínu) bola povolená iba v prípade, keď jedinci spĺňali stanovené kritéria pre koncentráciu glukózy v plazme nalačno.

²Päťdesiat percent jedincov na začiatku dostávalo inzulín v monoterapii, 50 % užívalo 1 alebo 2 perorálne antidiabetiká pridané k inzulínu: Z tejto druhej skupiny 80 % jedincov užívalo metformín samotný, 12 % bolo liečených metformínom + sulfonylureou a zvyšným jedincom sa podávali iné perorálne antidiabetiká.

V kombinácii s metformínom u pacientov doteraz neliečených liekmi

V dvoch aktívne kontrolovaných štúdiách hodnotiacich účinnosť a bezpečnosť dapagliflozínu (5 mg alebo 10 mg) v kombinácii s metformínom trvajúcich 24 týždňov u pacientov doteraz neliečených liekmi v porovnaní s liečbou jednozložkovými liekmi sa zúčastnilo celkovo 1 236 pacientov doteraz neliečených liekmi s nedostatočne kontrolovaným diabetom 2. typu (HbA1c \geq 7,5 % a \leq 12 %).

Liečba dapagliflozínom 10 mg v kombinácii s metformínom (až do 2 000 mg denne) poskytla významné zlepšenia HbA1c v porovnaní s jednotlivými zložkami (tabuľka 7) a viedla k väčšiemu zníženiu plazmatickej glukózy nalačno (fasting plasma glucose, FPG) (v porovnaní s jednotlivými zložkami) a telesnej hmotnosti (v porovnaní s metformínom).

Tabuľka 7 Výsledky v 24. týždni (LOCF^a) v aktívne kontrolovanej štúdiu dapagliflozínu v kombinácii s metformínom u pacientov doteraz neliečených liekmi

Parameter	Dapagliflozín 10 mg + metformín	Dapagliflozín 10 mg	Metformín
N ^b	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA1c (%)			
Východisková hodnota (priemer)	9,10	9,03	9,03
Zmena od východiskovej hodnoty ^c	-1,98	-1,45	-1,44
Odlíšnosť od dapagliflozínu ^c (95 % IS)	-0,53* (-0,74; -0,32)		
Odlíšnosť od metformínu ^c (95 % IS)	-0,54* (-0,75; -0,33)	-0,01 (-0,22; 0,20)	

^aLOCF: Analýza, ktorá používa posledné hodnotenie v štúdiu (pred záchranou liečbou u zachránených jedincov).

^bVšetci randomizovaní pacienti, ktorí užili minimálne jednu dávku dvojito zaslepeného skúšaného lieku počas krátkodobého dvojito zaslepeného skúšania.

^cpriemer najmenších štvorcov upravený na východiskovú hodnotu

*p-hodnota <0,0001

Kombinovaná liečba s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním

V 28-týždňovej dvojito zaslepenej štúdiu kontrolovanej aktívnym komparátorom sa porovnával dapagliflozín v kombinácii s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním (agonista receptora GLP-1) so samotným dapagliflozínom a samotným exenatidom s predĺženým uvoľňovaním u osôb s nedostatočnou glykemickou kontrolou samotným metformínom ($HbA1c \geq 8\%$ a $\leq 12\%$). Vo všetkých liečebných skupinách došlo k zníženiu hodnoty HbA1c oproti východiskovej hodnote. V liečebnej skupine s kombináciou 10 mg dapagliflozínu a exenatidu s predĺženým uvoľňovaním sa preukázali významnejšie zníženia hodnôt HbA1c oproti východiskovej hodnote v porovnaní so samotným dapagliflozínom a samotným exenatidom s predĺženým uvoľňovaním (tabuľka 8).

Tabuľka 8 Výsledky jednej 28-týždňovej klinickej štúdie s dapagliflozínom a exenatidom s predĺženým uvoľňovaním v porovnaní so samotným dapagliflozínom a samotným exenatidom s predĺženým uvoľňovaním v kombinácii s metformínom (intent to treat patients = zamerané na liečbu pacientov)

Parameter	Dapagliflozín 10 mg QD + exenatid s predĺženým uvoľňovaním 2 mg QW	Dapagliflozín 10 mg QD + placebo QW	Exenatid s predĺženým uvoľňovaním 2 mg QW + placebo QD
N	228	230	227
HbA1c (%)			
Východisková hodnota (priemer)	9,29	9,25	9,26
Zmena oproti východiskovej hodnote ^a	-1,98	-1,39	-1,60
Priemerný rozdiel v zmene od východiskovej hodnoty medzi kombináciou a jednotlivým liekom (95 % IS)		-0,59* (-0,84; -0,34)	-0,38** (-0,63; -0,13)
Osoby (%), ktoré dosiahli HbA1c < 7 %	44,7	19,1	26,9
Telesná hmotnosť (kg)			
Východisková hodnota (priemer)	92,13	90,87	89,12
Zmena oproti východiskovej hodnote ^a	-3,55	-2,22	-1,56
Priemerný rozdiel v zmene od východiskovej hodnoty medzi kombináciou a jednotlivým liekom (95 % IS)		-1,33* (-2,12; -0,55)	-2,00* (-2,79; -1,20)

QD=jedenkrát denne, QW=jedenkrát týždenne, N=počet pacientov, IS=interval spoľahlivosti.

^a Upravené priemery najmenších štvorcov (least squares, LS priemery) a rozdiel(y) liečebnej skupiny v zmene oproti východiskovým hodnotám v 28. týždni sú modelované použitím zmiešaného modelu s opakovanými meraniami (mixed model with repeated measures, MMRM) vrátane liečby, regiónu, východiskovej hodnoty HbA1c stratum (< 9,0 % alebo $\geq 9,0\%$), týždňa a týždňa liečby s interakciami ako fixných faktorov a východiskovej hodnoty ako kovariátu.

*p < 0,001, **p < 0,01.

P-hodnoty sú všetky p-hodnoty upravené pre multipllicitu.

Analýzy nezahŕňajú merania po podaní záchranej liečby a po predčasnom prerušení podávania skúšaného lieku.

Koncentrácia glukózy v plazme nalačno

Liečba dapagliflozínom 10 mg v monoterapii alebo ako prídavná liečba k metformínu, glimepiridu, metformínu a sulfonylurey, sitagliptínu (s metformínom alebo bez metformínu) alebo inzulínu sa prejavila štatisticky významným poklesom FPG (-1,90 až -1,20 mmol/l [-34,2 až -21,7 mg/dl]) oproti placebo (-0,33 až 0,21 mmol/l [-6,0 až 3,8 mg/dl]). Tento účinok sa pozoroval v 1. týždni liečby a v rozšírených štúdiách sa zachoval až do 104. týždňa.

Kombinovaná liečba dapagliflozínom 10 mg a exenatidom s predĺženým uvoľňovaním mala za následok signifikantne väčšie zníženie FPG v 28. týždni: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl), v porovnaní s -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) pre samotný dapagliflozín ($p < 0,001$) a -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) pre samotný exenatid ($p < 0,001$).

V štúdiu zameranej na diabetických pacientov s $eGFR \geq 45$ až < 60 ml/min/1,73 m² liečba dapagliflozínom preukázala pokles FPG v 24. týždni: -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) v porovnaní s 0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) pre placebo ($p=0,001$).

Glykémia po jedle

Liečba dapagliflozínom 10 mg ako prídavná liečba ku glimepiridu sa prejavila štatisticky významným poklesom glykémie 2 hodiny po jedle po 24 týždňoch, ktorý pretrval až do 48. týždňa.

Liečba dapagliflozínom 10 mg po pridaní ku sitagliptínu (s metformínom alebo bez metformínu) sa prejavila významným poklesom glykémie 2 hodiny po jedle po 24 týždňoch, ktorý pretrval až do 48. týždňa.

Kombinovaná liečba dapagliflozínom 10 mg a exenatidom s predĺženým uvoľňovaním mala za následok signifikantne väčšie zníženie hladiny glukózy 2 hodiny po jedle v 28. týždni v porovnaní s ktorýmkoľvek liekom v monoterapii.

Telesná hmotnosť

Dapagliflozín 10 mg v prídavnej liečbe k metformínu, glimepiridu, metformínu a sulfonylurey, sitagliptínu (s metformínom alebo bez metformínu) alebo inzulínu sa prejavil štatisticky významným poklesom hmotnosti po 24 týždňoch ($p < 0,0001$, tabuľky 4 a 5). V dlhšie trvajúcich štúdiách boli tieto účinky trvalé. Po 48 týždňoch rozdiel pre dapagliflozín po pridaní ku sitagliptínu (s metformínom alebo bez metformínu) bol v porovnaní s placebom -2,22 kg. Po 102 týždňoch, rozdiel pre dapagliflozín po pridaní k metformínu v porovnaní s placebom alebo po pridaní k inzulínu bol v porovnaní s placebom -2,14 a -2,88 kg, v uvedenom poradí.

Dapagliflozín mal za následok ako prídavná liečba k metformínu v aktívne kontrolovanej non-inferiorálnej štúdiu štatisticky významné zníženie telesnej hmotnosti v porovnaní s glipizidom po 52 týždňoch -4,65 kg ($p < 0,0001$, tabuľka 3), ktoré bolo trvalé po 104 a 208 týždňoch (-5,06 kg a -4,38 kg v uvedenom poradí).

Dapagliflozín 10 mg v kombinácii s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním preukázal signifikantne väčší pokles telesnej hmotnosti v porovnaní s ktorýmkoľvek liekom v monoterapii (tabuľka 8).

Na hodnotenie podielu aktívnej telesnej hmoty sa použila počas 24 týždňovej štúdie u 182 diabetických pacientov duálna RTG absorpciometria (DXA), ktorá dokázala pre dapagliflozín 10 mg plus metformín v porovnaní s placebom plus metformínom zníženie telesnej hmotnosti a množstva telesného tuku na základe merania pomocou DXA skôr, než straty beztukového tkaniva a tekutín. Liečba s Forxigou a metformínom v porovnaní s liečbou s placebom a metformínom ukázala numerický pokles viscerálneho adipózneho tkaniva v podštúdiu so zobrazovaním magnetickou rezonanciou.

Krvný tlak

Vo vopred špecifikovanej súhrnnej analýze 13 placebom kontrolovaných štúdií, v 24. týždni bola zaznamenaná zmena krvného tlaku oproti východiskovej hodnote pri liečbe dapagliflozínom 10 mg:

systolického -3,7 mmHg a diastolického -1,8 mmHg v porovnaní so zmenou krvného tlaku oproti východiskovej hodnote v skupine s placebom: systolického -0,5 mmHg a diastolického -0,5 mmHg. Rovnaké poklesy sa pozorovali až do 104. týždňa.

Kombinovaná liečba dapagliflozínom 10 mg a exenatidom s predĺženým uvoľňovaním mala za následok signifikantne väčšie zníženie systolického krvného tlaku v 28. týždni (-4,3 mmHg) v porovnaní so samotným dapagliflozínom (-1,8 mmHg, $p < 0,05$) a samotným exenatidom s predĺženým uvoľňovaním (-1,2 mmHg, $p < 0,01$).

V dvoch 12-týždňových, placebom kontrolovaných štúdiách bolo liečených dapagliflozínom 10 mg alebo placebom celkovo 1 062 pacientov s nedostatočne kontrolovaným diabetom 2. typu a hypertenziou (aj napriek predchádzajúcej stabilnej liečbe ACE-I alebo ARB v jednej štúdií a ACE-I alebo ARB plus jedno ďalšie antihypertenzívum v druhej štúdií). V 12. týždni u oboch štúdií dapagliflozín v dávke 10 mg spolu so zvyčajným antidiabetikom vyvolali zlepšenie HbA1c a znížili placebom korigovaný systolický krvný tlak v priemere o 3,1 a 4,3 mmHg, v uvedenom poradí.

V štúdií zameranej na diabetických pacientov s $eGFR \geq 45$ až < 60 ml/min/1,73 m² liečba dapagliflozínom preukázala pokles systolického krvného tlaku v sede v 24. týždni: -4,8 mmHg v porovnaní s -1,7 mmHg pre placebo ($p < 0,05$).

Kontrola glykémie u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek CKD 3A ($eGFR \geq 45$ až < 60 ml/min/1,73 m²)

Účinnosť dapagliflozínu sa hodnotila v štúdií zameranej na diabetických pacientov s $eGFR \geq 45$ až < 60 ml/min/1,73 m² s neadekvátnou glykemickou kontrolou pri zvyčajnej liečbe. Liečba dapagliflozínom viedla k zníženiu HbA1c a telesnej hmotnosti v porovnaní s placebom (tabuľka 9).

Tabuľka 9 Výsledky placebom kontrolovanej štúdie s dapagliflozínom v 24. týždni u diabetických pacientov s $eGFR \geq 45$ až < 60 ml/min/1,73 m²

	Dapagliflozín ^a 10 mg	Placebo ^a
N^b	159	161
HbA1c (%)		
Východisková hodnota (priemer)	8,35	8,03
Zmena oproti východiskovej hodnote ^b	-0,37	-0,03
Rozdiel oproti placebo ^b (95 % IS)	-0,34* (-0,53, -0,15)	
Telesná hmotnosť (kg)		
Východisková hodnota (priemer)	92,51	88,30
Percentuálna zmena oproti východiskovej hodnote ^c	-3,42	-2,02
Rozdiel v percentuálnej zmene oproti placebo ^c (95 % IS)	-1,43* (-2,15, -0,69)	

^a Metformín alebo metformíniumchlorid boli súčasťou bežnej liečby u 69,4 % pacientov s dapagliflozínom a u 64,0 % s placebom.

^b Priemer najmenších štvorcov upravený na východiskovú hodnotu

^c Odvodené od priemeru najmenších štvorcov upraveného na východiskovú hodnotu

* $p < 0,001$

Pacienti s východiskovou hodnotou HbA1c ≥ 9 %

Vo vopred špecifikovanej analýze jedincov s východiskovou hodnotou HbA1c $\geq 9,0$ % sa pri liečbe dapagliflozínom 10 mg v 24. týždni zaznamenalo štatisticky významné zníženie HbA1c v monoterapii (upravená priemerná zmena od východiskovej hodnoty: -2,04 % a 0,19 % pre dapagliflozín 10 mg a placebo, v uvedenom poradí) a v prídavnej liečbe k metformínu (upravená priemerná zmena od východiskovej hodnoty: -1,32 % a -0,53 % pre dapagliflozín a placebo, v uvedenom poradí).

Kardiovaskulárne a renálne účinky liečby

Štúdia DECLARE (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events) bola medzinárodná, multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná klinická štúdia navrhnutá na zistenie účinku dapagliflozínu v porovnaní s placebom na kardiovaskulárne udalosti po pridaní k aktuálnej liečbe. Všetci pacienti mali diabetes mellitus 2. typu a minimálne dva ďalšie kardiovaskulárne rizikové faktory (vek ≥ 55 rokov u mužov, alebo ≥ 60 rokov u žien a jeden alebo viac z nasledujúcich: dyslipidémia, hypertenzia alebo fajčenie v súčasnosti) alebo potvrdené kardiovaskulárne ochorenie.

6 974 (40,6 %) zo 17 160 randomizovaných pacientov malo potvrdené kardiovaskulárne ochorenie a 10 186 (59,4 %) nemalo potvrdené kardiovaskulárne ochorenie, 8 582 pacientov bolo randomizovaných na dapagliflozín 10 mg a 8 578 na placebo s mediánom sledovania 4,2 rokov.

Priemerný vek populácie v štúdiu bol 63,9 rokov, 37,4 % boli ženy. Celkovo 22,4 % malo diabetes ≤ 5 rokov, priemerná dĺžka trvania diabetu bola 11,9 rokov. Priemerná hodnota HbA1c bola 8,3 % a priemerný BMI bol 32,1 kg/m².

Na začiatku malo 10,0 % pacientov srdcové zlyhávanie v anamnéze. Priemerná eGFR bola 85,2 ml/min/1,73 m², 7,4 % pacientov malo eGFR < 60 ml/min/1,73 m², a 30,3 % pacientov malo mikro- alebo makroalbuminúriu (pomer albumín v moči/kreatinín v moči (urine albumin to creatinine ratio [UACR]) ≥ 30 až ≤ 300 mg/g alebo > 300 mg/g, v uvedenom poradí).

Väčšina pacientov (98 %) na začiatku užívala jedno alebo viac antidiabetík, vrátane metformínu (82 %), inzulínu (41 %) a sulfonylurey (43 %).

Primárnymi ukazovateľmi boli čas do prvého výskytu príhody zloženej zo smrti z kardiovaskulárnych príčin, infarktu myokardu alebo ischemickej cievnnej mozgovej príhody (MACE) a čas do prvého výskytu príhody zloženej z hospitalizácie z dôvodu srdcového zlyhávania alebo smrti z kardiovaskulárnych príčin. Sekundárne ukazovatele boli združený ukazovateľ funkcie obličiek a úmrtnosť zo všetkých príčin.

Významné kardiovaskulárne udalosti

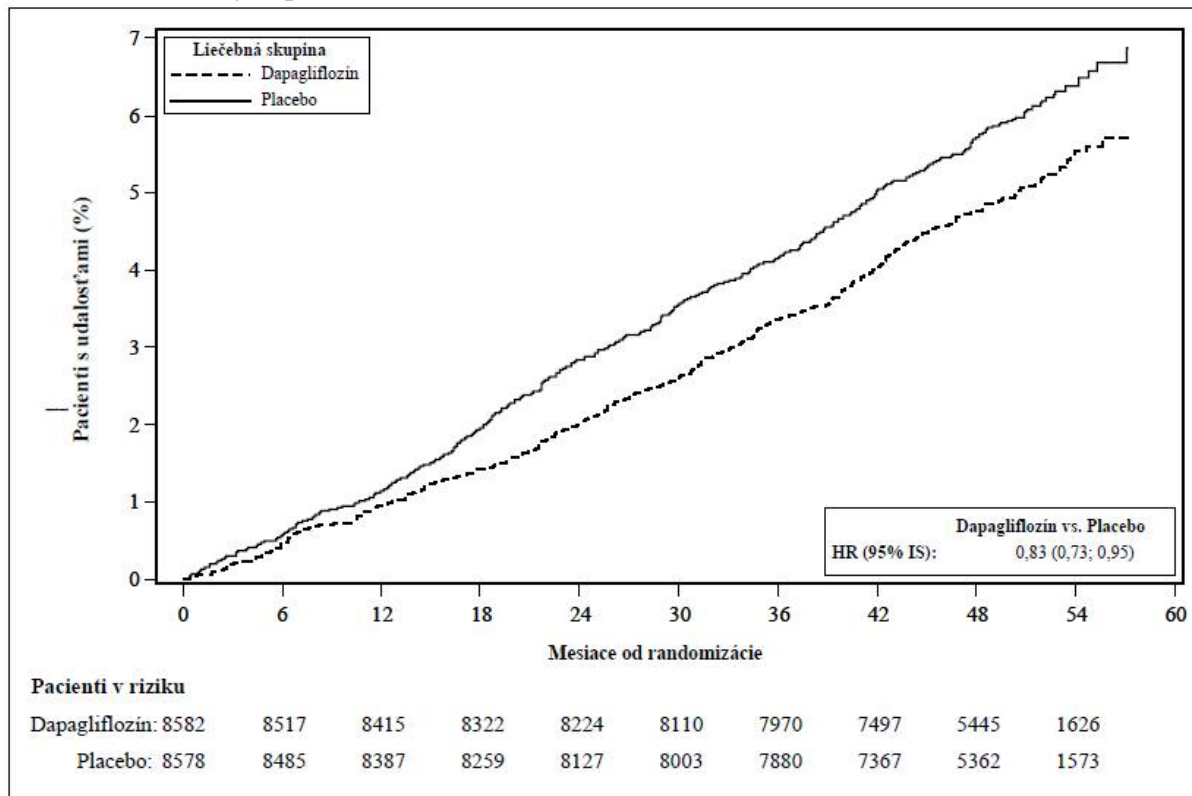
Dapagliflozín 10 mg v porovnaní s placebom preukázal non-inferioritu pre ukazovateľ zložený zo smrti z kardiovaskulárnych príčin, infarktu myokardu alebo ischemickej cievnnej mozgovej príhody (jednostranná p-hodnota $< 0,001$).

Srdcové zlyhávanie alebo smrť z kardiovaskulárnych príčin

Dapagliflozín 10 mg v porovnaní s placebom preukázal superioritu v prevencii ukazovateľa zloženého z hospitalizácie z dôvodu srdcového zlyhávania alebo smrti z kardiovaskulárnych príčin (obrázok 1). Rozdiel v liečebnom účinku bol ovplyvnený hospitalizáciou z dôvodu srdcového zlyhávania a žiaden rozdiel sa nepozoroval pri smrti z kardiovaskulárnych príčin (obrázok 2).

Prevaha prínosu liečby dapagliflozínom v porovnaní s placebom sa pozorovala u pacientov s potvrdeným kardiovaskulárnym ochorením aj u pacientov bez neho, u pacientov so srdcovým zlyhávaním aj u pacientov bez neho na začiatku liečby a bol konzistentný vo všetkých podskupinách zahŕňajúcich vek, pohlavie, funkciu obličiek (eGFR) a región.

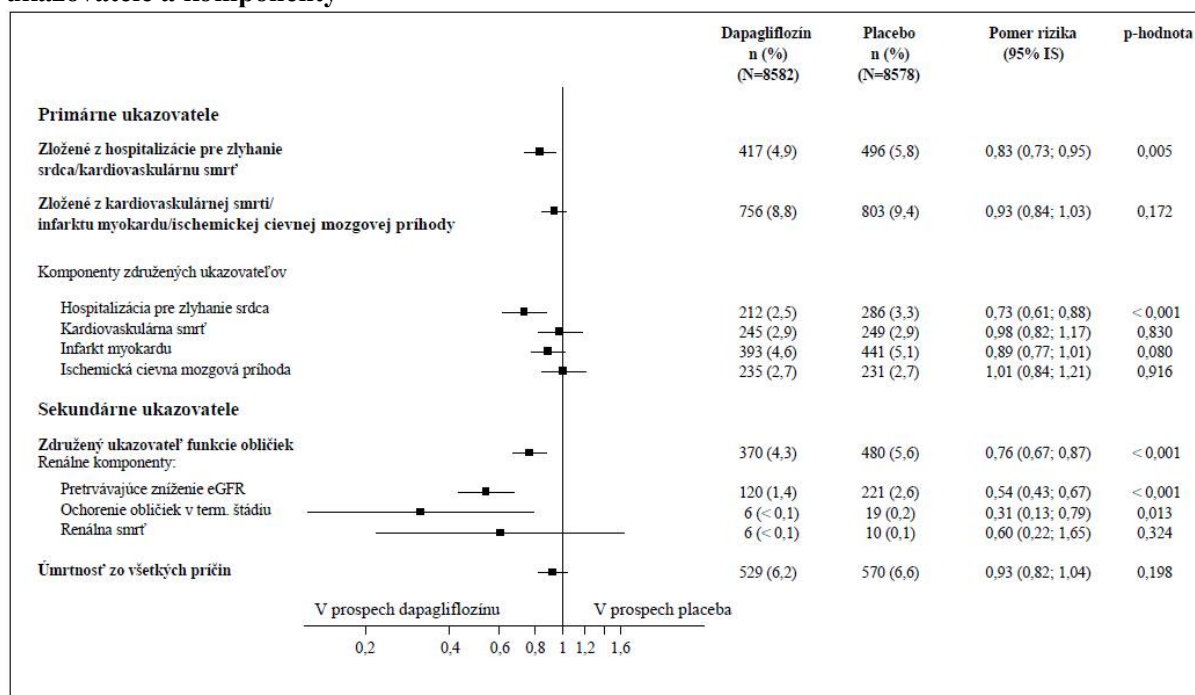
Obrázok 1 Čas do prvého výskytu hospitalizácie z dôvodu srdcového zlyhávania alebo smrti z kardiovaskulárnych príčin



Pacienti v riziku je počet pacientov v riziku na začiatku obdobia.
HR=Pomer rizika, IS=Interval spoľahlivosti.

Výsledky primárnych a sekundárnych ukazovateľov sú zobrazené na obrázku 2. Lepší účinok dapagliflozínu v porovnaní s placebom nebol preukázaný pre MACE ($p=0,172$). Združený ukazovateľ renálnych funkcií a úmrtnosti zo všetkých príčin preto nebol súčasťou testovania na potvrdenie výsledkov.

Obrázok 2 Účinky liečby na primárne združené ukazovatele a ich komponenty a na sekundárne ukazovatele a komponenty



Združený ukazovateľ renálnych funkcií definovaný ako: potvrdený pokles eGFR ≥ 40 % na eGFR < 60 ml/min/1,73 m² a/alebo ochorenie obličiek v terminálnom štádiu (dialýza ≥ 90 dní alebo transplantácia obličky, potvrdené pretrvávajúce eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) a/alebo smrť z renálnych alebo kardiovaskulárnych príčin.

p-hodnoty sú dvojitstranné. p-hodnoty pre sekundárny ukazovateľ a pre jednotlivé komponenty sú nominálne. Čas do prvej udalosti bol analyzovaný použitím Coxovho modelu proporcionálneho rizika. Počet prvých udalostí pre jednotlivé komponenty sú aktuálne počty prvých udalostí každého komponentu a nezohľadňuje počet udalostí v združenom ukazovateli.

IS=interval spoľahlivosti.

Nefropatia

Dapagliflozín znížil výskyt udalostí ukazovateľa zloženého z potvrdeného pretrvávajúceho zníženia eGFR, ochorenia obličiek v terminálnom štádiu, smrti z renálnych alebo kardiovaskulárnych príčin. Rozdiel medzi skupinami bol ovplyvnený znížením v počte udalostí jednotlivých renálnych komponentov; pretrvávajúce zníženie eGFR, ochorenie obličiek v terminálnom štádiu a smrť z renálnych príčin (obrázok 2).

Pomer rizika (hazard ratio, HR) pre čas do nefropatie (pretrvávajúce zníženie eGFR, ochorenie obličiek v terminálnom štádiu a smrť z renálnych príčin) bol 0,53 (95 % IS 0,43; 0,66) pre dapagliflozín oproti placebo.

Dapagliflozín okrem toho znížil aj nový nástup pretrvávajúcej albuminúrie (HR 0,79 [95 % IS 0,72; 0,87]) a viedol k väčšej regresii makroalbuminúrie (HR 1,82 [95 % IS 1,51; 2,20]) v porovnaní s placebom.

Srdcové zlyhávanie

Štúdia DAPA-HF (Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure) bola medzinárodná, multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia u pacientov so srdcovým zlyhávaním (funkčná trieda II-IV podľa NYHA klasifikácie [New York Heart Association]) so zníženou ejekčnou frakciou (ejekčná frakcia ľavej komory [left ventricular ejection fraction, LVEF] ≤ 40 %) navrhnutá na stanovenie účinku dapagliflozínu v porovnaní s placebom, po pridaní k základnej štandardnej liečbe, na výskyt smrti z kardiovaskulárnych príčin a zhoršenia srdcového zlyhávaní.

2 373 zo 4 744 pacientov bolo randomizovaných do skupiny s 10 mg dapagliflozínu a 2 371 do skupiny s placebom a boli sledovaní počas mediánu 18 mesiacov. Priemerný vek populácie štúdie bol 66 rokov, 77 % bolo mužov.

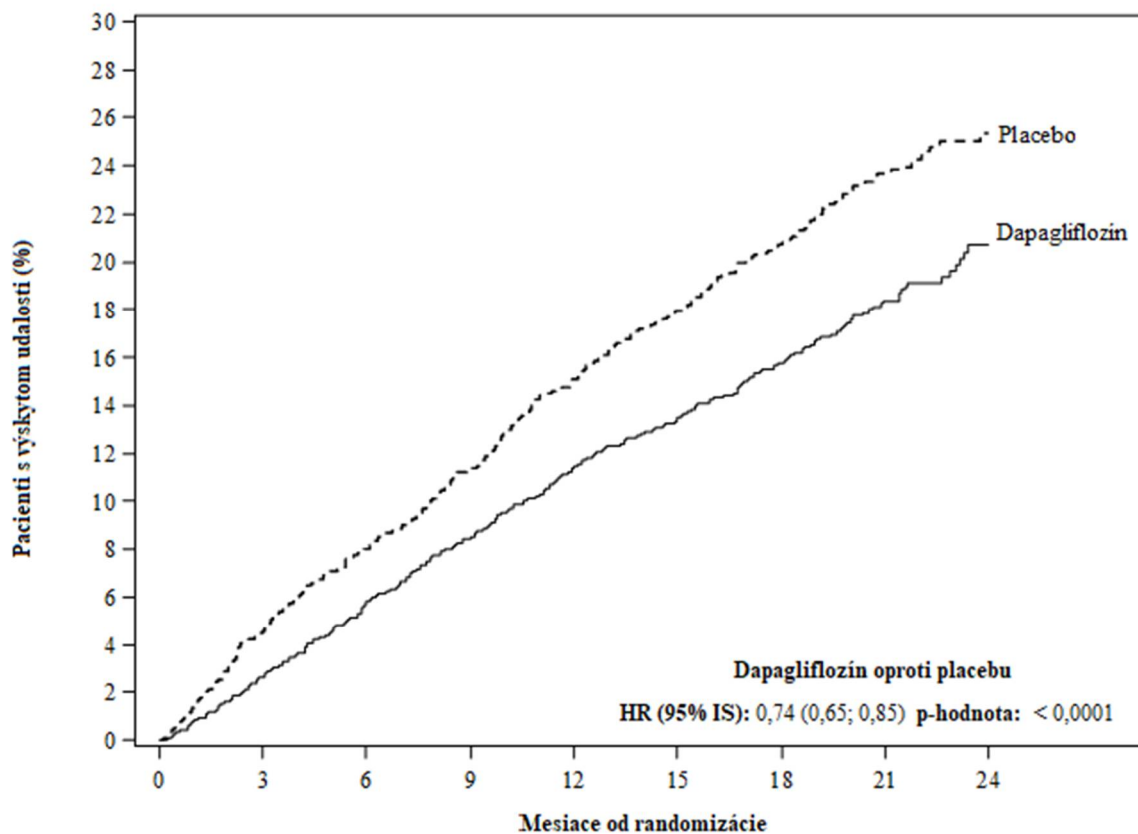
Na začiatku štúdie malo 67,5 % pacientov srdcové zlyhávanie triedy NYHA II, 31,6 % triedy NYHA III a 0,9 % triedy NYHA IV, medián LVEF bol 32 %. 56 % prípadov srdcového zlyhávania bolo ischemických, 36 % bolo neischemických a 8 % bolo neznámej etiológie. V každej liečebnej skupine malo 42 % pacientov anamnézu diabetes mellitus 2. typu a ďalšie 3 % pacientov v každej skupine boli klasifikované ako pacienti s diabetes mellitus 2. typu na základe HbA1c \geq 6,5 % pri vstupe do štúdie aj pri randomizácii. Pacienti sa liečili štandardnou liečbou; 94 % pacientov bolo liečených ACE-I, ARB alebo kombináciou inhibítora receptorov pre angiotenzín a inhibítora neprilyzínu (angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, ARNI; 11 %), 96 % betablokátorom, 71 % antagonistom mineralokortikoidných receptorov (mineralocorticoid receptor antagonist, MRA), 93 % diuretikom a 26 % malo implantovateľné zariadenie.

Do štúdie boli zahrnutí pacienti s eGFR \geq 30 ml/min/1,73 m² pri vstupe do štúdie. Priemerná eGFR bola 66 ml/min/1,73 m², 41 % pacientov malo eGFR $<$ 60 ml/min/1,73 m² a 15 % malo eGFR $<$ 45 ml/min/1,73 m².

Smrť z kardiovaskulárnych príčin a zhoršenie srdcového zlyhávania

Dapagliflozín v porovnaní s placebom preukázal superioritu v prevencii primárneho združeného ukazovateľa smrti z kardiovaskulárnych príčin, hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie alebo urgentnej návštevy lekára pre srdcové zlyhávanie (HR 0,74 [95 % IS: 0,65; 0,85], $p <$ 0,0001). Účinok bol pozorovaný včasne a pretrvával počas celého trvania štúdie (obrázok 3).

Obrázok 3 Čas do prvého výskytu združeného ukazovateľa smrti z kardiovaskulárnych príčin, hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie alebo urgentnej návštevy lekára pre srdcové zlyhávanie



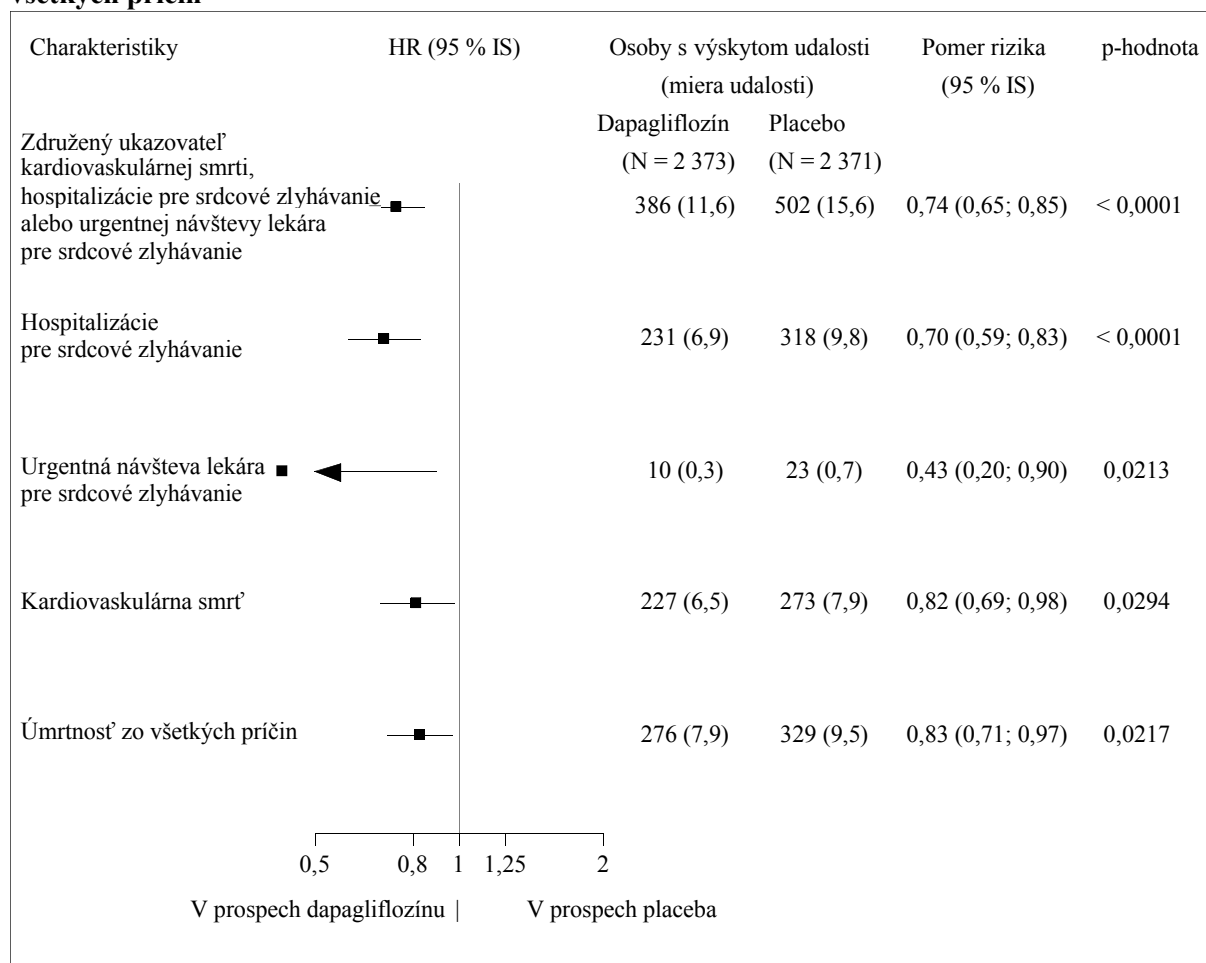
Pacienti v riziku

Dapagliflozin:	2373	2305	2221	2147	2002	1560	1146	612	210
Placebo:	2371	2258	2163	2075	1917	1478	1096	593	210

Urgentná návšteva lekára pre srdcové zlyhávanie bola definovaná ako bezodkladné, neplánované lekárske vyšetrenie, napr. na pohotovosti a potreba liečby zhoršenia srdcového zlyhávania (inej ako iba zvýšenie dávky perorálnych diuretík). Pacienti v riziku predstavujú počet pacientov v riziku na začiatku obdobia.

Všetky tri komponenty primárneho združeného ukazovateľa individuálne prispeli k účinku liečby (obrázok 4). Vyskytlo sa niekoľko urgentných návštev lekára pre srdcové zlyhávanie.

Obrázok 4 Účinky liečby na primárny združený ukazovateľ, jeho komponenty a na úmrtnosť zo všetkých príčin



Urgentná návšteva lekára pre srdcové zlyhávanie bola definovaná ako bezodkladné, neplánované lekárske vyšetrenie, napr. na pohotovosti a potreba liečby zhoršenia srdcového zlyhávania (inej ako iba zvýšenie dávky perorálnych diuretík). Počet prvých udalostí pre jednotlivé komponenty je skutočný počet prvých udalostí pre každý komponent a nezapočítava sa do počtu udalostí v združenom ukazovateli. Miere udalostí sú uvedené ako počet osôb s výskytom udalosti na 100 pacientorokov sledovania. p-hodnoty pre jednotlivé komponenty a úmrtnosť zo všetkých príčin sú nominálne.

Dapagliflozín tiež znížil celkový počet hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie (prvej a opakujúcich sa) a smrti z kardiovaskulárnych príčin; v skupine s dapagliflozínom bolo 567 udalostí oproti 742 udalostiam v skupine s placebom (pomer miery výskytu udalostí [Rate Ratio] 0,75 [95 % IS: 0,65; 0,88], p = 0,0002).

Prínos liečby dapagliflozínom sa pozoroval u pacientov so srdcovým zlyhávaním s prítomným diabetes mellitus 2. typu alebo bez neho. Dapagliflozín znížil primárny združený ukazovateľ výskytu smrti z kardiovaskulárnych príčin a zhoršenia srdcového zlyhávania s HR 0,75 (95 % IS: 0,63; 0,90) u pacientov s diabetom a s HR 0,73 (95 % IS: 0,60; 0,88) u pacientov bez diabetu.

Prínos liečby dapagliflozínom oproti placebo na primárny ukazovateľ bol tiež konzistentný naprieč ďalšími kľúčovými podskupinami zahŕňajúcimi súbežnú liečbu srdcového zlyhávania, funkciu obličiek (eGFR), vek, pohlavie a región.

Výsledky hlásené pacientmi – príznaky srdcového zlyhávania

Účinok liečby dapagliflozínom na príznaky srdcového zlyhávania sa hodnotil pomocou celkového skóre príznakov dotazníka KCCQ-TSS (Total Symptom Score of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire), ktorý kvantifikuje frekvenciu a závažnosť príznakov srdcového zlyhávania zahŕňajúcich únavu, periférny edém, dyspnoe a ortopnoe. Skóre sa pohybuje od 0 do 100, pričom vyššie skóre predstavuje lepší zdravotný stav.

Liečba dapagliflozínom viedla k štatisticky významnému a klinicky významnému prínosu týkajúcemu sa príznakov srdcového zlyhávania oproti placebo na základe stanovenia zmeny KCCQ-TSS v 8. mesiaci oproti východiskovej hodnote (pomer výhier [Win Ratio] 1,18 [95 % IS: 1,11; 1,26], $p < 0,0001$). K výsledkom prispela frekvencia príznaku aj záťaž spôsobená príznakom. Prínos sa pozoroval v zlepšení príznakov srdcového zlyhávania aj v prevencii zhoršenia príznakov srdcového zlyhávania.

V analýze respondentov bol podiel pacientov s klinicky významným zlepšením skóre KCCQ-TSS v 8. mesiaci oproti východiskovej hodnote, definovaným ako zlepšenie o 5 bodov alebo viac, vyšší v liečebnej skupine s dapagliflozínom v porovnaní s placebo. Podiel pacientov s klinicky významným zhoršením, definovaným ako zhoršenie o 5 bodov alebo viac, bol nižší v liečebnej skupine s dapagliflozínom v porovnaní s placebo. Prínosy pozorované pri dapagliflozine pretrvali aj pri uplatnení konzervatívnejších limitov pre väčšiu klinicky významnú zmenu (tabuľka 10).

Tabuľka 10 Počet a percentuálny podiel pacientov s klinicky významným zlepšením a zhoršením skóre KCCQ-TSS v 8. mesiaci

Zmena v 8. mesiaci oproti východiskovej hodnote:	Dapagliflozín 10 mg $n^a=2\ 086$	Placebo $n^a=2\ 062$	Miera pravdepodobnosti ^c (95 % IS)	p-hodnota ^f
	n (%) so zlepšením ^b	n (%) so zlepšením ^b		
Zlepšenie				
≥ 5 bodov	933 (44,7)	794 (38,5)	1,14 (1,06; 1,22)	0,0002
≥ 10 bodov	689 (33,0)	579 (28,1)	1,13 (1,05; 1,22)	0,0018
≥ 15 bodov	474 (22,7)	406 (19,7)	1,10 (1,01; 1,19)	0,0300
Zhoršenie				
	n (%) so zhoršením ^d	n (%) so zhoršením ^d	Miera pravdepodobnosti ^c (95 % IS)	p-hodnota ^f
≥ 5 bodov	537 (25,7)	693 (33,6)	0,84 (0,78; 0,89)	< 0,0001
≥ 10 bodov	395 (18,9)	506 (24,5)	0,85 (0,79; 0,92)	< 0,0001

^a Počet pacientov so sledovaným skóre KCCQ-TSS alebo pacientov, ktorí umreli pred 8. mesiacom.

^b Počet pacientov s pozorovaným zlepšením oproti východiskovej hodnote minimálne o 5, 10 alebo 15 bodov. Pacienti, ktorí umreli pred daným časovým bodom, sa započítavajú ako pacienti bez zlepšenia.

^c Pre zlepšenie je miera pravdepodobnosti > 1 v prospech dapagliflozínu v dávke 10 mg.

^d Počet pacientov s pozorovaným zhoršením oproti východiskovej hodnote minimálne o 5 alebo 10 bodov. Pacienti, ktorí umreli pred daným časovým bodom, sa započítavajú ako pacienti so zhoršením.

^e Pre zhoršenie je miera pravdepodobnosti < 1 v prospech dapagliflozínu v dávke 10 mg.

^f p-hodnoty sú nominálne.

Nefropatia

Vyskytlo sa niekoľko udalostí renálneho združeného ukazovateľa (potvrdené trvalé ≥ 50 % zníženie eGFR, ESRD alebo smrť z renálnych príčin); výskyt bol 1,2 % v skupine s dapagliflozínom a 1,6 % v skupine s placebo.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s dapagliflozínom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe diabetes mellitus 2. typu a diabetes mellitus 1. typu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s dapagliflozínom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v prevencii kardiovaskulárnych udalostí u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Dapagliflozín sa rýchlo a dobre absorboval po perorálnom podaní. Maximálne koncentrácie dapagliflozínu v plazme (C_{\max}) sa zvyčajne dosiahli do 2 hodín od podania nalačno. Geometrický priemer hodnôt C_{\max} a AUC_{τ} dapagliflozínu v rovnovážnom stave po podávaní jednej 10 mg dávky denne bol 158 ng/ml a 628 ng h/ml v uvedenom poradí. Absolútna biologická dostupnosť dapagliflozínu po podaní dávky 10 mg je 78 %. Pri podaní s jedlom s vysokým obsahom tuku v porovnaní s podaním nalačno sa C_{\max} dapagliflozínu znížilo do 50 % a T_{\max} predĺžilo približne o 1 hodinu, ale nezmenilo sa AUC. Tieto zmeny sa nepovažujú za klinicky významné. Preto sa Forxiga môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Dapagliflozín sa približne v 91 % viaže na bielkoviny. Väzba na bielkoviny ostala pri rôznych chorobných stavoch nezmenená (napr. pri poruche funkcie obličiek alebo pečene). Priemerný distribučný objem dapagliflozínu v rovnovážnom stave bol 118 litrov.

Biotransformácia

Dapagliflozín sa značne metabolizuje, hlavne za vzniku dapagliflozín 3-O-glukuronidu, ktorý je inaktívnym metabolitom. Dapagliflozín 3-O-glukuronid alebo ďalšie metabolity sa nepodieľajú na účinkoch znižujúcich hladinu glukózy. Tvorba dapagliflozín 3-O-glukuronidu je sprostredkovaná UGT1A9, enzýmom, ktorý sa nachádza v pečeni a v obličkách a metabolizácia sprostredkovaná CYP bola u ľudí nepodstatnou časťou klirensu.

Eliminácia

Po podaní jednej perorálnej dávky dapagliflozínu 10 mg zdravým jedincom bol priemerný terminálny polčas dapagliflozínu v plazme ($t_{1/2}$) 12,9 hodín. Priemerný celkový systémový klirens dapagliflozínu podaného intravenózne bol 207 ml/min. Dapagliflozín a súvisiace metabolity sa eliminujú hlavne vylučovaným močom, s menej ako 2 % nezmeneného dapagliflozínu. Po podaní 50 mg dávky [^{14}C]-dapagliflozínu sa vylúčilo 96 %, 75 % v moči a 21 % v stolici. V stolici sa približne 15 % dávky vylúčilo v nezmenenej forme.

Linearita

Expozícia dapagliflozínu sa zvyšovala úmerne so zvyšujúcou sa dávkou v rozmedzí 0,1 až 500 mg a jeho farmakokinetika sa nezmenila s časom pri opakovanom dennom podávaní až 24 týždňov.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

V rovnovážnom stave (20 mg dapagliflozínu jedenkrát denne počas 7 dní) bola priemerná systémová expozícia dapagliflozínu u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (určené meraním plazmatického klirensu iohexolu) o 32 %, 60 %

a 87 % vyššia ako u pacientov s diabetes mellitus 2. typu s normálnou funkciou obličiek. 24-hodinové vylučovanie glukózy močom v rovnovážnom stave značne záviselo od funkcie obličiek a u jedincov s diabetes mellitus 2. typu s normálnou funkciou obličiek sa vylúčilo 85 g glukózy/deň, u jedincov s miernou poruchou funkcie obličiek 52 g/deň, so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek 18 g/deň a so závažnou poruchou funkcie obličiek 11 g/deň. Vplyv hemodialýzy na expozíciu dapagliflozínu nie je známy.

Porucha funkcie pečene

U jedincov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A a B) boli priemerné hodnoty dapagliflozínu C_{max} o 12 % a AUC o 36 % vyššie ako u zdravých jedincov spárovaných kontrol. Tieto rozdiely sa nepovažujú za klinicky významné. U jedincov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) boli priemerné hodnoty dapagliflozínu C_{max} o 40 % a AUC o 67 % vyššie ako u zdravých jedincov spárovaných kontrol.

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Zvýšenie expozície v závislosti od veku nie je klinicky významné u jedincov do 70 rokov. Zvýšenú expozíciu je však možné očakávať kvôli zníženej funkcii obličiek súvisiacej s vekom. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje na vytvorenie záverov o expozícii u pacientov vo veku > 70 rokov.

Pediatriká populácia

Farmakokinetika sa u detí a dospievajúcich nesledovala.

Pohlavie

Priemerná AUC_{ss} dapagliflozínu u žien bola odhadom približne o 22 % vyššia ako u mužov.

Rasová príslušnosť

V systémovej expozícii medzi belochmi, černochochmi a aziatmi nie sú klinicky významné rozdiely.

Telesná hmotnosť

Zistilo sa, že expozícia dapagliflozínu sa znižuje so zvyšujúcou hmotnosťou. Preto pacienti s nízkou hmotnosťou môžu mať o trochu vyššiu expozíciu a pacienti s vyššou hmotnosťou o trochu nižšiu expozíciu. Rozdiely v expozícii sa však nepovažujú za klinicky významné.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a fertility neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Dapagliflozín nevyvolal nádory ani u myši ani u potkanov pri žiadnej z dávok hodnotených v rámci dvojročných štúdií karcinogenity.

Reprodukčná a vývojová toxicita

Priame podávanie dapagliflozínu dojčným mláďatám potkanov a nepriama expozícia v pokročilej breživosti (v období zodpovedajúcom druhému a tretiemu trimestru gravidity vzhľadom na dozrievanie obličiek u ľudí) a dojčenia sú spojené so zvýšeným výskytom a/alebo závažnosťou dilatácie obličkovej panvičky a dilatácie tubulov u potomstva.

V štúdiu juvenilnej toxicity, v ktorej sa dapagliflozín podával priamo mladým potkanom od 21. do 90. dňa po narodení, sa zaznamenala dilatácia obličkovej panvičky a tubulov pri všetkých hladinách dávok, expozície mláďat pri najnižšej testovanej dávke boli ≥ 15 -násobkom maximálnej odporúčanej dávky u ľudí. Tieto zistenia súviseli so zvýšením hmotnosti obličiek závislým od dávky a s makroskopickým zväčšením obličiek pozorovaným pri všetkých dávkach. Dilatácia obličkovej panvičky a tubulov pozorovaná u mláďat v priebehu približne 1 mesiaca zotavovania sa nezvrátila úplne.

V separátnej štúdiu prenatálneho a postnatálneho vývoja sa dapagliflozín podával brezivým samiciam potkanov od gestačného dňa 6 po postnatálny deň 21 a mláďatá boli lieku nepriamo vystavené in

utero a počas dojčenia. (Vykonala sa satelitná štúdia na stanovenie expozície dapagliflozínu v mlieku a u mláďat). Zistil sa zvýšený výskyt alebo závažnosť dilatácie obličkovej panvičky u dospelých potomkov liečených samíc, hoci iba pri najvyšších testovaných dávkach (expozície pre samice-matky predstavovali 1 415-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí a pre mláďatá 137-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí). Ďalšia vývojová toxicita bola obmedzená na zníženie telesnej hmotnosti mláďat v závislosti od dávky a pozorovala sa iba pri dávkach ≥ 15 mg/kg/deň (expozícia mláďat ≥ 29 -násobne vyššia ako hodnoty u ľudí pri maximálnych odporúčaných dávkach). Toxicita pre brezivé samice bola zrejmá iba pri najvyšších testovaných dávkach a bola obmedzená na prechodné zníženie telesnej hmotnosti a spotrebu potravy pri danej dávke. Hladina, pri ktorej nebol pozorovaný žiadny nežiaduci účinok (NOAEL) na vývojovú toxicitu, najnižšia testovaná dávka, súvisí so systémovou expozíciou brezivých samíc mnohonásobnej dávke, ktorá je približne 19-násobkom hodnoty u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke.

V ďalších štúdiách zameraných na embryofetálny vývin potkanov a králikov sa dapagliflozín podával v obdobiach predstavujúcich hlavné obdobia organogenézy u každého z druhov. Pri žiadnej testovanej dávke sa nezistila toxicita pre brezivé samice králikov ani toxicita ovplyvňujúca vývin králikov; najvyššia testovaná dávka súvisí so systémovou expozíciou pri približne 1 191-násobku maximálnej odporúčanej dávky u ľudí. U potkanov dapagliflozín nevykazoval ani embryoletálny ani teratogénny účinok pri expozícii do 1 441-násobku maximálnej odporúčanej dávky u ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

celulóza, mikrokryštalická (E460i)
laktóza
krospovidón (E1202)
oxid kremičitý (E551)
stearát horečnatý (E470b)

Filmový obal

polyvinylalkohol (E1203)
oxid titaničitý (E171)
makrogol 3350
mastenec (E553b)
žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Alu/Alu blister
Balenia po 10 filmom obalených tableť v neperforovaných blistroch.

Balenia po 14, 28 a 98 filmom obalených tabliet v neperforovaných kalendárnych blistroch.
Balenia po 30x1 a 90x1 filmom obalených tabliet v perforovaných blistroch s jednotlivou dávkou.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/12/795/006 14 filmom obalených tabliet
EU/1/12/795/007 28 filmom obalených tabliet
EU/1/12/795/008 98 filmom obalených tabliet
EU/1/12/795/009 30x1 (jednotlivá dávka) filmom obalených tabliet
EU/1/12/795/010 90x1 (jednotlivá dávka) filmom obalených tabliet
EU/1/12/795/011 10 filmom obalených tabliet

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. novembra 2012
Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. augusta 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Nemecko

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK10 2NA
Spojené kráľovstvo

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
IT-03012 Anagni (FR)
Taliansko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Forxiga 5 mg tablety

Diabetes 1. typu: Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

Diabetes 2. typu: Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

Srdcové zlyhávanie so zníženou ejekčnou frakciou: Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

Forxiga 10 mg tablety

Diabetes 2. typu: Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

Srdcové zlyhávanie so zníženou ejekčnou frakciou: Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predložennom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred zavedením novej indikácie pre dapagliflozín pre dospelých na liečbu nedostatočne kontrolovaného diabetes mellitus 1. typu ako doplnok k inzulínu u pacientov s BMI ≥ 27 kg/m², keď samotný inzulín neposkytuje dostatočnú glykemickú kontrolu napriek optimálnej inzulínovej terapii, si držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) v každom členskom štáte musí dať odsúhlasiť národnej kompetentnej autorite obsah a formát edukačných materiálov, vrátane komunikačných médií, spôsobov distribúcie a akýchkoľvek iných aspektov programu.

Cieľom edukačných materiálov je poskytnúť usmernenie, ako zvládnuť riziko diabetickej ketoacidózy (DKA) u pacientov s diabetom 1. typu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii má zabezpečiť, aby v každom členskom štáte, v ktorom je dapagliflozín uvedený na trh na liečbu diabetes 1. typu, všetci zdravotnícki pracovníci a pacienti/opatrovatelia, u ktorých sa predpokladá, že budú predpisovať, vydávať alebo používať liek, mali prístup k:

- Príručka pre zdravotníckych pracovníkov vrátane kontrolného zoznamu pre predpisujúceho lekára
- Príručka pre pacienta/opatrovateľa
- Karta s upozornením pre pacienta

Príručka pre zdravotníckych pracovníkov vrátane kontrolného zoznamu pre predpisujúceho lekára má obsahovať tieto kľúčové prvky:

- Dapagliflozín nie je náhradou inzulínu (a nemení citlivosť na inzulín).
- Riziko DKA sa zvyšuje pri liečbe dapagliflozínom.
- Pri liečbe dapagliflozínom hladiny glukózy neodrážajú primerane potreby inzulínu a u pacientov liečených dapagliflozínom sa môže vyskytnúť DKA, aj keď hladiny glukózy v krvi sú nižšie ako 14 mmol/l (250 mg/dl). Okrem sledovania glukózy sa preto musia sledovať aj ketóny.
- Pacienti s euglykemickou DKA okrem štandardnej liečby DKA môžu potrebovať aj glukózu a pri výskyte DKA sa má dapagliflozín vysadiť.
- Návod pre lekára na posúdenie, či je pacient vhodný na predpísanie dapagliflozínu, napr. kritériá pre výber pacienta vrátane dodržiavania liečby inzulínom a prahy inzulínu, hladina beta-hydroxybutyrátu (BHB) u pacienta $< 0,6$ mmol/l alebo ketóny v moči $< 1+$, BMI ≥ 27 kg/m², absencia rizikových faktorov DKA.
- Návod pre lekára na posúdenie, či je pacient pripravený a či si dokáže sám odmerať hladinu ketónov pred a počas liečby.
- Zhrnutie odporúčaní pre pacientov, najmä čo sa týka merania ketónov v krvi a zvládnutia dní, keď sa pacient necíti dobre.
- Pre používateľov pumpy: obmedzenie predpisovania dapagliflozínu pacientom so skúsenosťami s používaním pumpy, bežných postupov pri odstraňovaní porúch, ktoré sa vyskytujú pri prerušení podávania inzulínu prostredníctvom pumpy pri poruche pumpy.
- Radiť pacientovi a zhodnotiť jeho dodržiavanie monitorovania ketónov pri stanovení jeho východiskovej hladiny ketónov 1 až 2 týždne pred začiatkom liečby a zabezpečiť, aby pacient:
 - dostal školenie/tréning v meraní ketónov a interpretácii výsledkov testovania/podnikaní príslušných krokov na základe výsledkov merania
 - bol ochotný/schopný vykonávať testovanie ketóny podľa predpisu
 - bol riadne informovaný o krokoch, ktoré treba vykonať v dňoch, keď sa necíti dobre.
- Zabezpečiť, aby pred začatím liečby dapagliflozínom bola inzulínová liečba pacienta optimalizovaná.

- Liečba dapagliflozínom sa má dočasne vysadiť pred chirurgickým zákrokom alebo v prípade hospitalizácie pre akútne závažné ochorenie.
- Ak pridanie dapagliflozínu vedie k výraznému zníženiu potreby inzulínu, je potrebné zvážiť vysadenie liečby dapagliflozínom, aby sa zabránilo vysokému riziku DKA.

Príručka pre pacienta/opatrovateľa má obsahovať tieto kľúčové prvky:

- Dapagliflozín nie je náhradou inzulínu.
- DKA sa môže vyskytnúť u pacientov liečených dapagliflozínom, aj keď hladiny glukózy v krvi sú nižšie ako 14 mmol/l (250 mg/dl), t.j. vysvetlenie pojmu euglykemická DKA.
- Prejavy/príznaky DKA - ak nie je primerane liečená, DKA môže byť závažná a smrteľná.
- Ako merať ketóny, ako interpretovať výsledky a čo robiť v prípade hyperketonémie/DKA (ihneď kontaktovať lekára, ak je BHB > 0,6 mmol/l s príznakmi alebo ak je BHB > 1,5 mmol/l s príznakmi alebo bez nich).
- Dávka inzulínu sa má znížiť počas liečby len vtedy, keď je to potrebné na prevenciu hypoglykémie a dávka sa má znižovať s opatrnosťou, aby sa zabránilo ketóze a DKA.
- Počas liečby nezačínajte diétu s obmedzením kalórií ani sacharidov.

Karta s upozornením pre pacienta má obsahovať tieto kľúčové informácie:

- Kartu s upozornením pre pacienta treba ukázať každému lekárovi pri vyšetrení.
- DKA sa môže vyskytnúť u pacientov liečených dapagliflozínom, aj keď hladiny glukózy v krvi sú nižšie ako 14 mmol/l (250 mg/dl).
- Prejavy/príznaky DKA.
- Pacienti s euglykemickou DKA majú dostávať glukózu, inzulín a tekutiny na liečbu DKA, dapagliflozín treba vysadiť.
- Dapagliflozín sa má dočasne vysadiť pred chirurgickým zákrokom alebo hospitalizáciou pre akútne závažné ochorenie.
- Kontaktné údaje lekára predpisujúceho dapagliflozín a meno pacienta.

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia:**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Neintervenčná štúdia bezpečnosti lieku po registrácii (PASS): Na odhadnutie výskytu DKA u užívateľov dapagliflozínu na DM1T po zavedení RMM v Európe držiteľ rozhodnutia o registrácii má vykonať a predložiť výsledky z observačnej kohortnej štúdie s využitím existujúcich zdrojov údajov v európskych krajinách, kde sa dapagliflozín uvedie na trh na DM1T.	31/12/2026

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUEA 5 mg****1. NÁZOV LIEKU**

Forxiga 5 mg filmom obalené tablety
dapagliflozín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tableta obsahuje monohydrát dapagliflozín propándiolu, čo zodpovedá 5 mg dapagliflozínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Pozri písomnú informáciu pre používateľa pre ďalšie informácie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalené tablety

14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
30x1 filmom obalených tabliet
90x1 filmom obalených tabliet
98 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/12/795/001 14 filmom obalených tabliet
EU/1/12/795/002 28 filmom obalených tabliet
EU/1/12/795/003 98 filmom obalených tabliet
EU/1/12/795/004 30x1 (jednotlivá dávka) filmom obalených tabliet
EU/1/12/795/005 90x1 (jednotlivá dávka) filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

forxiga 5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

PERFOROVANÉ BLISTRE S JEDNOTLIVOU DÁVKOU 5 mg

1. NÁZOV LIEKU

Forxiga 5 mg tablety
dapagliflozin

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

AstraZeneca AB

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

KALENDÁROVÉ NEPERFOROVANÉ BLISTRE 5 mg

1. NÁZOV LIEKU

Forxiga 5 mg tablety
dapagliflozin

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

AstraZeneca AB

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Pondelok Utorok Streda Štvrtok Piatok Sobota Nedeľa

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUEA 10 mg****1. NÁZOV LIEKU**

Forxiga 10 mg filmom obalené tablety
dapagliflozín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tableta obsahuje monohydrát dapagliflozín propándiolu, čo zodpovedá 10 mg dapagliflozínu.

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Pozri písomnú informáciu pre používateľa pre ďalšie informácie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalené tablety

10 filmom obalených tabliet
14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
30x1 filmom obalených tabliet
90x1 filmom obalených tabliet
98 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/12/795/006 14 filmom obalených tabliet
EU/1/12/795/007 28 filmom obalených tabliet
EU/1/12/795/008 98 filmom obalených tabliet
EU/1/12/795/009 30x1 (jednotlivá dávka) filmom obalených tabliet
EU/1/12/795/010 90x1 (jednotlivá dávka) filmom obalených tabliet
EU/1/12/795/011 10 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

forxiga 10 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

PERFOROVANÉ BLISTRE S JEDNOTLIVOU DÁVKOU 10 mg

1. NÁZOV LIEKU

Forxiga 10 mg tablety
dapagliflozin

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

AstraZeneca AB

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

KALENDÁROVÉ NEPERFOROVANÉ BLISTRE 10 mg

1. NÁZOV LIEKU

Forxiga 10 mg tablety
dapagliflozin

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

AstraZeneca AB

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Pondelok Utorok Streda Štvrtok Piatok Sobota Nedeľa

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

NEPERFOROVANÉ BLISTRE 10 mg

1. NÁZOV LIEKU

Forxiga 10 mg tablety
dapagliflozin

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

AstraZeneca AB

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Forxiga 5 mg filmom obalené tablety dapagliflozín (dapagliflozin)

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Forxiga a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Forxigu
3. Ako užívať Forxigu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Forxigu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Forxiga a na čo sa používa

Čo je Forxiga

Forxiga obsahuje liečivo dapagliflozín. Patrí do skupiny liekov nazývaných „inhibítory sodíko-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2)“. Účinkujú blokádou bielkoviny SGLT2 vo vašich obličkách. Blokádou tejto bielkoviny sa z vášho tela močom odstraňuje krvný cukor (glukóza), soľ (sodík) a voda.

Na čo sa Forxiga používa

Forxiga sa používa u dospelých pacientov (vo veku od 18 rokov) na liečbu:

- **Cukrovky 1. typu**
 - u pacientov, ktorí majú nadváhu alebo sú obézni.
 - ak sa nedarí kontrolovať cukrovku 1. typu samotným inzulínom.
 - Forxiga sa používa spolu s inzulínom.
- **Cukrovky 2. typu**
 - ak sa nedarí kontrolovať cukrovku 2. typu diétou a pohybovou aktivitou.
 - Forxiga sa môže užívať samotná alebo spolu s ďalšími liekmi na liečbu cukrovky.
 - Je dôležité, aby ste dodržiavali pokyny lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry týkajúce sa diéty a pohybovej aktivity.
- **Srdcového zlyhávania**
 - u pacientov s príznakmi z dôvodu slabej čerpacej schopnosti srdca.

Čo je cukrovka a ako Forxiga pomáha?

Existujú 2 typy cukrovky:

- Pri cukrovke 1. typu telo nevytvára takmer žiadny inzulín.
- Pri cukrovke 2. typu telo nevytvára dostatočné množstvo inzulínu alebo nie je schopné využiť vytvorený inzulín správne.
- Oba typy cukrovky vedú k vysokej hladine cukru v krvi. Môže to viesť k závažným problémom, ako je ochorenie srdca alebo obličiek, slepota a slabé prekrvenie rúk a nôh.

- Forxiga pôsobí tak, že odstráni prebytočný cukor z tela. Ak máte cukrovku 2. typu, môže tiež pomôcť zabrániť ochoreniu srdca.

Čo je srdcové zlyhávanie a ako Forxiga pomáha?

- K tomuto typu srdcového zlyhávania dôjde, keď je srdce slabé a nie je schopné prečerpávať dostatočné množstvo krvi do pľúc a zvyšku tela. Môže to viesť k závažným zdravotným problémom a potrebe liečby v nemocnici.
- Najčastejšími príznakmi srdcového zlyhávania sú neustály pocit dýchavičnosti, pocit únavy alebo neustálej vyčerpanosti a opuch členkov.
- Forxiga pomáha chrániť vaše srdce pred zoslabnutím a zlepšiť vaše príznaky. Môže znížiť potrebu liečby v nemocnici a u niektorých pacientov môže pomôcť predĺžiť život.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Forxigu

Neužívajte Forxigu

- ak ste alergický na dapagliflozín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Ihneď kontaktujte lekára alebo vyhľadajte najbližšiu nemocnicu:

Diabetická ketoacidóza:

- Ak máte cukrovku a zaznamenáte nevoľnosť alebo vracanie, bolesti brucha, nadmerný smäd, rýchle a hlboké dýchanie, zmätenosť, nezvyčajnú ospalosť alebo únavu, sladkú vôňu vo vašom dychu, sladkú alebo kovovú chuť v ústach alebo iný zápach moču alebo potu alebo rýchly pokles hmotnosti.
- Vyššie uvedené príznaky môžu byť prejavom „diabetickej ketoacidózy“ – závažného, niekedy život ohrozujúceho problému, ktorý môžete dostať pri cukrovke z dôvodu zvýšených hladín „ketónových látok“ vo vašom moči alebo v krvi, čo sa zistí pri vyšetreniach.
- Riziko vzniku diabetickej ketoacidózy môže byť zvýšené pri dlhodobom hladovaní, nadmernom požívaní alkoholu, dehydratácii (strate vody z tela), pri náhlom znížení dávky inzulínu alebo zvýšenej potrebe inzulínu kvôli závažnej operácii alebo pri závažnom ochorení.
- Ak užívate Forxigu, diabetická ketoacidóza sa môže vyskytnúť, aj keď máte normálnu hladinu cukru v krvi.
- Riziko výskytu diabetickej ketoacidózy je odlišné u dvoch typov cukrovky:
 - pri cukrovke 2. typu je výskyt zriedkavý.
 - pri cukrovke 1. typu je riziko vyššie – pretože vaše telo nevytvára takmer žiadny inzulín a diabetická ketoacidóza sa môže objaviť pri náhlom znížení dávky inzulínu (ako je vynechanie injekcie inzulínu alebo pri problémoch s inzulínovým perom alebo pumpou).

Ak máte cukrovku 1. typu:

- Predtým, ako začnete užívať Forxigu, poraďte sa so svojim lekárom o riziku diabetickej ketoacidózy.
 - Lekár vám povie, kedy bude potrebné sledovať ketóny vo vašej krvi alebo v moči a čo máte robiť pri zvýšení hladín ketónov:
 - Pri nameraní ketónov v krvi v rozmedzí 0,6 až 1,5 mmol/l (alebo nameraní ketónov v moči +) možno budete potrebovať ďalšiu dávku inzulínu, napiť sa vody a ak je vaša hladina cukru v krvi normálna alebo nízka, možno budete musieť zjesť sacharidy. Odmerajte si hladinu ketónov opäť o 2 hodiny. Ak je hladina ketónov rovnaká a príznaky pretrvávajú, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc a prestaňte užívať Forxigu.
 - Pri nameraní ketónov v krvi v rozmedzí 1,5 až 3,0 mmol/l (alebo nameraní ketónov v moči ++)
- sa u vás môže vyvinúť diabetická ketoacidóza, ihneď vyhľadajte lekársku pomoc a prestaňte užívať Forxigu. Možno budete potrebovať ďalšiu dávku inzulínu, napiť sa vody a ak je vaša hladina cukru v krvi normálna alebo nízka, možno budete musieť zjesť sacharidy. Odmerajte si hladinu ketónov opäť o 2 hodiny.

- Pri nameraní ketónov v krvi nad 3,0 mmol/l (alebo nameraní ketónov v moči +++) máte pravdepodobne diabetickú ketoacidózu, ihneď navštívte pohotovosť a prestaňte užívať Forxigu. Možno budete potrebovať ďalšiu dávku inzulínu, napiť sa vody a ak je vaša hladina cukru v krvi normálna alebo nízka, možno budete musieť zjesť sacharidy.

Ak máte podozrenie, že máte diabetickú ketoacidózu, ihneď kontaktujte lekára alebo vyhľadajte najbližšiu nemocnicu a neužívajte tento liek.

Nekrotizujúca fasciitída perinea:

- Ihneď kontaktujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytne kombinácia príznakov zahŕňajúcich bolesť, citlivosť, začervenanie alebo opuch pohlavných orgánov alebo v oblasti medzi pohlavnými orgánmi a konečníkom spolu s horúčkou alebo celkovým pocitom nevoľnosti. Tieto príznaky môžu byť prejavom zriedkavej, ale závažnej alebo dokonca život ohrozujúcej infekcie, nazývanej nekrotizujúca fasciitída perinea alebo Fournierova gangréna, ktorá ničí tkanivá pod kožou. Fournierova gangréna sa musí ihneď liečiť.

Predtým, ako začnete užívať Forxigu, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- Ak máte cukrovku a máte problémy s obličkami – lekár vás môže požiadať, aby ste užívali ďalší alebo iný liek na kontrolu hladiny cukru v krvi.
- Ak máte cukrovku 1. typu a srdcové zlyhávanie – lekár vás môže požiadať, aby ste užívali ďalší liek na srdcové zlyhávanie.
- Ak máte problémy s pečeňou.
- Ak užívate lieky na zníženie krvného tlaku (antihypertenzíva) a v minulosti ste mali nízky krvný tlak (hypotenzia). Ďalšie informácie sú uvedené nižšie v časti „Iné lieky a Forxiga“.
- Ak máte veľmi vysokú hladinu cukru v krvi, ktorá môže spôsobiť dehydratáciu (stratíte veľmi veľa telesných tekutín). Možné príznaky dehydratácie sú uvedené v časti 4. Informujte svojho lekára skôr, než začnete užívať Forxigu, ak máte niektoré z týchto prejavov.
- Ak máte alebo sa objavila nevoľnosť (pocit na vracanie), vracanie alebo horúčka, alebo ak nie ste schopný jesť ani piť. Tieto stavy môžu spôsobiť dehydratáciu. Aby sa zabránilo dehydratácii, lekár vás môže požiadať, aby ste prestali užívať Forxigu, kým sa nezotavíte.
- Ak často mávate infekcie močových ciest.

Ak sa vás čokoľvek z vyššie uvedeného týka (alebo si nie ste istý), obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, než začnete užívať Forxigu.

Cukrovka a starostlivosť o chodidlá

Ak máte cukrovku, je dôležité pravidelne si kontrolovať chodidlá a dodržiavať všetky ostatné pokyny týkajúce sa starostlivosti o chodidlá, ktoré vám dal váš lekár.

Funkcia obličiek

Ak máte cukrovku, predtým ako začnete užívať tento liek a tiež počas jeho užívania vám musia skontrolovať obličky.

Glukóza v moči

Váš moč bude počas užívania tohto lieku pozitívny na testovanie cukru, kvôli spôsobu akým Forxiga účinkuje.

Deti a dospelí

Forxiga sa neodporúča podávať deťom a dospelým do veku 18 rokov, pretože sa u týchto pacientov neskúmala.

Iné lieky a Forxiga

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Obzvlášť informujte svojho lekára:

- ak užívate lieky, ktoré pomáhajú zbaviť telo vody (diuretiká).

- ak máte cukrovku 2. typu a užívate ďalšie lieky, ktoré znižujú množstvo cukru v krvi ako je inzulín alebo liek s obsahom „sulfonylurey“. Lekár vám môže naordinovať zníženie dávky týchto liekov, aby zabránil nízkej hladine cukru v krvi (hypoglykémii).

Ak užívate Forxigu na liečbu cukrovky 1. typu, je dôležité, aby ste si podávali aj inzulín.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Pri zistení tehotenstva liečbu s Forxigou máte skončiť, pretože sa neodporúča počas druhého a tretieho trimestra tehotenstva. Ak ste tehotná, poraďte sa so svojim lekárom o najlepšom spôsobe kontroly hladiny cukru v krvi počas tehotenstva.

Ak by ste chceli dojčiť alebo dojčíte, pred užívaním tohto lieku sa poraďte so svojim lekárom. Neužívajte Forxigu, ak dojčíte. Nie je známe, či tento liek prechádza do materského mlieka u ľudí.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Forxiga nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Užívanie tohto lieku s inými liekmi s obsahom sulfonylurey alebo s inzulínom môže spôsobiť príliš nízku hladinu cukru v krvi (hypoglykémia), ktorá môže vyvolať príznaky ako tras, potenie a zmeny vo videní a môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Nevedzte vozidlo alebo neobsluhujte žiadne nástroje alebo stroje, ak máte pocit závratu pri užívaní Forxigy.

Forxiga obsahuje laktózu

Forxiga obsahuje laktózu (mliečny cukor). Ak vám lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Forxigu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Koľko lieku užiť

Ak užívate Forxigu na liečbu cukrovky 1. typu:

- Odporúčaná dávka je jedna 5 mg tableta denne.

Ak užívate Forxigu na liečbu cukrovky 2. typu alebo na srdcové zlyhávanie:

- Odporúčaná dávka je jedna 10 mg tableta denne.
- Ak máte problémy s pečeňou, lekár môže začať liečbu s dávkou 5 mg.
- Váš lekár vám predpíše silu lieku, ktorá je pre vás vhodná.

Ako užívať tento liek

- Tabletú prehltajte celú a zapite polovicou pohára vody.
- Tabletú môžete užiť s jedlom alebo bez jedla.
- Tabletú môžete užiť kedykoľvek v priebehu dňa. Snažte sa však tabletu užiť v približne rovnakom čase každý deň. Takto si ľahšie zapamätáte, že ju máte užiť.

Lekár vám môže predpísať Forxigu spolu s ďalším liekom (ďalšími liekmi). Nezabudnite užiť tieto ďalšie lieky tak, ako vám lekár povedal. Toto vám pomôže dosiahnuť najlepšie výsledky v prospech vášho zdravotného stavu.

Diéta a pohybová aktivita pomáha vášmu telu lepšie využívať cukor v krvi. Ak máte cukrovku, počas užívania Forxigy je dôležité pokračovať v diéte a pohybovej aktivite, ktoré vám odporučil váš lekár.

Ak užijete viac Forxigy, ako máte

Ak užijete viac tabliet Forxigy ako máte, ihneď sa poraďte s lekárom alebo choďte na pohotovosť. Balenie lieku si vezmite so sebou.

Ak zabudnete užiť Forxigu

Čo urobiť, ak zabudnete užiť tabletu závisí od toho, za aký čas máte užiť ďalšiu dávku.

- Ak je to 12 hodín alebo viac do užitia ďalšej dávky, užite dávku Forxigy hneď ako si spomeniete. Ďalšiu dávku užite v obvyklom čase.
- Ak je to menej ako 12 hodín do užitia ďalšej dávky, zabudnutú dávku neužívajte. Ďalšiu dávku užite v obvyklom čase.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku Forxigy, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Forxigu

Neprestaňte Forxigu užívať bez predchádzajúcej konzultácie s lekárom. Ak máte cukrovku, hladina cukru v krvi sa vám bez tohto lieku môže zvýšiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak sa u vás prejaví niektorý z nasledovných vedľajších účinkov, ihneď kontaktujte lekára alebo vyhľadajte najbližšiu nemocnicu:

- **angioedém**, pozorovaný veľmi zriedkavo (môže postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)
Toto sú prejavy angioedému:
 - opuch tváre, jazyka alebo hrdla,
 - ťažkosti s prehĺtaním,
 - žihľavka a problémy pri dýchaní.
- **diabetická ketoacidóza** – častá u pacientov s cukrovkou 1. typu (môže postihovať menej ako 1 z 10 osôb) a zriedkavá u pacientov s cukrovkou 2. typu (môže postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb).
Toto sú prejavy diabetickej ketoacidózy (pozri tiež časť 2 „Upozornenia a opatrenia“):
 - zvýšené hladiny „ketónových látok“ vo vašom moči alebo v krvi,
 - nevoľnosť alebo vracanie,
 - bolesti brucha,
 - nadmerný smäd,
 - rýchle a hlboké dýchanie,
 - zmätenosť,
 - nezvyčajná ospalosť alebo únava,
 - sladký zápach z úst, sladká či kovová chuť v ústach alebo nezvyčajný zápach moču alebo potu,
 - rýchle chudnutie.

Tieto príznaky sa môžu vyskytnúť bez ohľadu na hladinu cukru v krvi. Váš lekár môže rozhodnúť o dočasnom alebo trvalom ukončení liečby Forxigou.

- **nekrotizujúca fasciitída perinea** alebo Fournierova gangréna, závažná infekcia mäkkých tkanív pohlavných orgánov alebo v oblasti medzi pohlavnými orgánmi a konečníkom, pozorovaná veľmi zriedkavo.

Prestaňte užívať Forxigu a čo najskôr navštívte lekára, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov:

- **infekcia močových ciest**, pozorovaná často (môže postihovať menej ako 1 z 10 osôb). Toto sú príznaky závažnej infekcie močových ciest:
 - horúčka a/alebo triaška,
 - pocit pálenia pri močení,
 - bolesť v chrbte alebo v boku.

Ak spozorujete krv v moči (menej častý vedľajší účinok), ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Ihneď navštívte svojho lekára, ak máte niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:

- **nízke hodnoty hladiny cukru v krvi** (hypoglykémia) pozorované veľmi často (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb) u pacientov s cukrovkou užívajúcich tento liek so sulfonylureou alebo inzulínom. Toto sú prejavy nízkej hladiny cukru v krvi:
 - tras, potenie, pocit silnej úzkosti, zrýchlený srdcový tep,
 - pocit hladu, bolesť hlavy, zmenené videnie,
 - zmena nálady alebo zmätenosť.

Lekár vám povie, ako sa lieči nízka hladina cukru v krvi a čo máte robiť, ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z prejavov uvedených vyššie.

Ďalšie vedľajšie účinky Forxigy:

Časté

- pohlavná infekcia (kandidóza) penisu alebo pošvy (prejavy môžu zahŕňať podráždenie, svrbenie, nezvyčajný výtok alebo zápach)
- bolesť chrbta
- častejšie močenie ako je obvyklé alebo potreba častejšieho močenia
- zmeny v množstve cholesterolu alebo tukov v krvi (zistené v testoch)
- zvýšenie počtu červených krviniek v krvi (zistené v testoch)
- zníženie klírensu kreatinínu (zistené v testoch) na začiatku liečby
- závrat
- vyrážka

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- strata nadmerného množstva tekutín z tela (dehydratácia, prejavy môžu zahŕňať veľmi suché alebo lepkavé ústa, vylučovanie malého množstva moču alebo žiadne vylučovanie moču, alebo rýchly srdcový tep)
- smäd
- zápcha
- prebudenie sa z nočného spánku kvôli močeniu
- sucho v ústach
- zníženie hmotnosti
- zvýšenie kreatinínu (zistené v laboratórnych krvných testoch) na začiatku liečby
- zvýšenie močoviny (zistené v laboratórnych krvných testoch)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Forxigu

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri alebo na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Forxiga obsahuje

- Liečivo je dapagliflozín.
Jedna Forxiga 5 mg filmom obalená tableta (tableta) obsahuje monohydrát dapagliflozín propándiolu, čo zodpovedá 5 mg dapagliflozínu.
- Ďalšie zložky sú:
 - jadro tablety: mikrokryštalická celulóza (E460i), laktóza (pozri časť 2 „Forxiga obsahuje laktózu“), krospovidón (E1202), oxid kremičitý (E551), stearát horečnatý (E470b).
 - filmový obal: polyvinylalkohol (E1203), oxid titaničitý (E171), makrogol 3350, mastenec (E553b), žltý oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Forxiga a obsah balenia

Forxiga 5 mg filmom obalené tablety sú žltej farby a okrúhleho tvaru s priemerom 0,7 cm. Na jednej strane majú označenie „5“ a na druhej strane „1427“.

Forxiga 5 mg tablety sú dostupné v hliníkových blistroch vo veľkostiach balení po 14, 28 alebo 98 filmom obalených tabliet v neperforovaných kalendárnych blistroch a 30x1 alebo 90x1 filmom obalená tableta v perforovaných blistroch s jednotlivou dávkou.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

Výrobca

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Nemecko

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK10 2NA
Spojené kráľovstvo

Bristol-Myers Squibb Company
Contrada Fontana del Ceraso
IT-03012 Anagni (FR)
Taliansko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 44 55 000

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB

Τηλ: +357 22490305

Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd

Tel: +44 1582 836 836

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky

<http://www.ema.europa.eu>

Písomná informácia pre používateľa

Forxiga 10 mg filmom obalené tablety dapagliflozín (dapagliflozin)

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Forxiga a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Forxigu
3. Ako užívať Forxigu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Forxigu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Forxiga a na čo sa používa

Čo je Forxiga

Forxiga obsahuje liečivo dapagliflozín. Patrí do skupiny liekov nazývaných „inhibítory sodíko-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2)“. Účinkujú blokádou bielkoviny SGLT2 vo vašich obličkách. Blokádou tejto bielkoviny sa z vášho tela močom odstraňuje krvný cukor (glukóza), soľ (sodík) a voda.

Na čo sa Forxiga používa

Forxiga sa používa u dospelých pacientov (vo veku od 18 rokov) na liečbu:

- **Cukrovky 2. typu**
 - ak sa nedarí kontrolovať cukrovku 2. typu diétou a pohybovou aktivitou.
 - Forxiga sa môže užívať samotná alebo spolu s ďalšími liekmi na liečbu cukrovky.
 - Je dôležité, aby ste dodržiavali pokyny vášho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry týkajúce sa diéty a pohybovej aktivity.
- **Srdcového zlyhávania**
 - u pacientov s príznakmi z dôvodu slabej čerpacej schopnosti srdca.

Čo je cukrovka 2. typu a ako Forxiga pomáha?

- Pri cukrovke 2. typu telo nevytvára dostatočné množstvo inzulínu alebo nie je schopné využiť vytvorený inzulín správne. To vedie k vysokej hladine cukru v krvi. Môže to viesť k závažným problémom ako je ochorenie srdca alebo obličiek, slepota a slabé prekrvenie rúk a nôh.
- Forxiga pôsobí tak, že odstráni prebytočný cukor z tela. Môže tiež pomôcť zabrániť ochoreniu srdca.

Čo je srdcové zlyhávanie a ako Forxiga pomáha?

- K tomuto typu srdcového zlyhávania dôjde, keď je srdce slabé a nie je schopné prečerpávať dostatočné množstvo krvi do pľúc a zvyšku tela. Môže to viesť k závažným zdravotným problémom a potrebe liečby v nemocnici.

- Najčastejšími príznakmi srdcového zlyhávania sú neustály pocit dýchavičnosti, pocit únavy alebo neustálej vyčerpanosti a opuch členkov.
- Forxiga pomáha chrániť vaše srdce pred zoslabnutím a zlepšiť vaše príznaky. Môže znížiť potrebu liečby v nemocnici a u niektorých pacientov môže pomôcť predĺžiť život.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užíjete Forxigu

Neužívajte Forxigu

- ak ste alergický na dapagliflozín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Ihneď kontaktujte lekára alebo vyhľadajte najbližšiu nemocnicu:

Diabetická ketoacidóza:

- Ak máte cukrovku a zaznamenáte nevoľnosť alebo vracanie, bolesti brucha, nadmerný smäd, rýchle a hlboké dýchanie, zmätenosť, nezvyčajnú ospalosť alebo únavu, sladkú vôňu vo vašom dychu, sladkú alebo kovovú chuť v ústach alebo iný zápach moču alebo potu alebo rýchly pokles hmotnosti.
- Vyššie uvedené príznaky môžu byť prejavom „diabetickej ketoacidózy“ – závažného, niekedy život ohrozujúceho problému, ktorý môžete dostať pri cukrovke z dôvodu zvýšených hladín „ketónových látok“ vo vašom moči alebo v krvi, čo sa zistí pri vyšetreniach.
- Riziko vzniku diabetickej ketoacidózy môže byť zvýšené pri dlhodobom hladovaní, nadmernom požívaní alkoholu, dehydratácii (strate vody z tela), pri náhlom znížení dávky inzulínu alebo zvýšenej potrebe inzulínu kvôli závažnej operácii alebo pri závažnom ochorení.
- Ak užívate Forxigu, diabetická ketoacidóza sa môže vyskytnúť, aj keď máte normálnu hladinu cukru v krvi.

Ak máte podozrenie, že máte diabetickú ketoacidózu, ihneď kontaktujte lekára alebo vyhľadajte najbližšiu nemocnicu a neužívajte tento liek.

Nekrotizujúca fasciitída perinea:

- Ihneď kontaktujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytne kombinácia príznakov zahŕňajúcich bolesť, citlivosť, začervenanie alebo opuch pohlavných orgánov alebo v oblasti medzi pohlavnými orgánmi a konečníkom spolu s horúčkou alebo celkovým pocitom nevoľnosti. Tieto príznaky môžu byť prejavom zriedkavej, ale závažnej alebo dokonca život ohrozujúcej infekcie, nazývanej nekrotizujúca fasciitída perinea alebo Fournierova gangréna, ktorá ničí tkanivá pod kožou. Fournierova gangréna sa musí ihneď liečiť.

Predtým, ako začnete užívať Forxigu, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- Ak máte „cukrovku 1. typu“ – typ, ktorý sa zvyčajne vyvinie v mladosti, keď vaše telo neprodukuje žiadny inzulín.
- Ak máte cukrovku a máte problémy s obličkami – lekár vás môže požiadať, aby ste užívali ďalší alebo iný liek na kontrolu hladiny cukru v krvi.
- Ak máte problémy s pečeňou – lekár môže u vás začať liečbu s nižšou dávkou.
- Ak užívate lieky na zníženie krvného tlaku (antihypertenzíva) a v minulosti ste mali nízky krvný tlak (hypotenzia). Ďalšie informácie sú uvedené nižšie v časti „Iné lieky a Forxiga“.
- Ak máte veľmi vysokú hladinu cukru v krvi, ktorá môže spôsobiť dehydratáciu (stratíte veľmi veľa telesných tekutín). Možné príznaky dehydratácie sú uvedené v časti 4. Informujte svojho lekára skôr, než začnete užívať Forxigu, ak máte niektoré z týchto prejavov.
- Ak máte alebo sa objavila nevoľnosť (pocit na vracanie), vracanie alebo horúčka, alebo ak nie ste schopný jesť ani piť. Tieto stavy môžu spôsobiť dehydratáciu. Aby sa zabránilo dehydratácii, lekár vás môže požiadať, aby ste prestali užívať Forxigu, kým sa nezotavíte.
- Ak často mávate infekcie močových ciest.

Ak sa vás čokoľvek z vyššie uvedeného týka (alebo si nie ste istý), obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, než začnete užívať Forxigu.

Cukrovka a starostlivosť o chodidlá

Ak máte cukrovku, je dôležité pravidelne si kontrolovať chodidlá a dodržiavať všetky ostatné pokyny týkajúce sa starostlivosti o chodidlá, ktoré vám dal váš lekár.

Funkcia obličiek

Ak máte cukrovku, predtým ako začnete užívať tento liek a tiež počas jeho užívania vám musia skontrolovať obličky.

Glukóza v moči

Váš moč bude počas užívania tohto lieku pozitívny na testovanie cukru, kvôli spôsobu akým Forxiga účinkuje.

Deti a dospelí

Forxiga sa neodporúča podávať deťom a dospelým do veku 18 rokov, pretože sa u týchto pacientov neskúmala.

Iné lieky a Forxiga

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Obzvlášť informujte svojho lekára:

- ak užívate lieky, ktoré pomáhajú zbaviť telo vody (diuretiká).
- ak máte cukrovku 2. typu a užívate ďalšie lieky, ktoré znižujú množstvo cukru v krvi ako je inzulín alebo liek s obsahom „sulfonylurey“. Lekár vám môže naordinovať zníženie dávky týchto liekov, aby zabránil nízkej hladine cukru v krvi (hypoglykémii).

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Pri zistení tehotenstva liečbu s Forxigou máte skončiť, pretože sa neodporúča počas druhého a tretieho trimestra tehotenstva. Ak ste tehotná, poraďte sa so svojím lekárom o najlepšom spôsobe kontroly hladiny cukru v krvi počas tehotenstva.

Ak by ste chceli dojčiť alebo dojčíte, pred užívaním tohto lieku sa poraďte so svojím lekárom. Neužívajte Forxigu, ak dojčíte. Nie je známe, či tento liek prechádza do materského mlieka u ľudí.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Forxiga nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Užívanie tohto lieku s inými liekmi s obsahom sulfonylurey alebo s inzulínom môže spôsobiť príliš nízku hladinu cukru v krvi (hypoglykémia), ktorá môže vyvolať príznaky ako tras, potenie a zmeny vo videní a môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Nevedzte vozidlo alebo neobsluhujte žiadne nástroje alebo stroje, ak máte pocit závratu pri užívaní Forxigy.

Forxiga obsahuje laktózu

Forxiga obsahuje laktózu (mliečny cukor). Ak vám lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Forxigu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Koľko lieku užiť

- Odporúčaná dávka je jedna 10 mg tableta denne.
- Ak máte problémy s pečeňou, lekár môže začať liečbu s dávkou 5 mg.
- Váš lekár vám predpíše silu lieku, ktorá je pre vás vhodná.

Ako užívať tento liek

- Tabletu prehltajte celú a zapite polovicou pohára vody.
- Tabletu môžete užiť s jedlom alebo bez jedla.
- Tabletu môžete užiť kedykoľvek v priebehu dňa. Snažte sa však tabletu užiť v približne rovnakom čase každý deň. Takto si ľahšie zapamätáte, že ju máte užiť.

Lekár vám môže predpísať Forxigu spolu s ďalším liekom (ďalšími liekmi). Nezabudnite užiť tieto ďalšie lieky tak, ako vám lekár povedal. Toto vám pomôže dosiahnuť najlepšie výsledky v prospech vášho zdravotného stavu.

Diéta a pohybová aktivita pomáha vášmu telu lepšie využívať cukor v krvi. Ak máte cukrovku, počas užívania Forxigy je dôležité pokračovať v diéte a pohybovej aktivite, ktoré vám odporučil váš lekár.

Ak užijete viac Forxigy, ako máte

Ak užijete viac tabliet Forxigy ako máte, ihneď sa poraďte s lekárom alebo choďte na pohotovosť. Balenie lieku si vezmite so sebou.

Ak zabudnete užiť Forxigu

Čo urobiť, ak zabudnete užiť tabletu závisí od toho, za aký čas máte užiť ďalšiu dávku.

- Ak je to 12 hodín alebo viac do užívania ďalšej dávky, užite dávku Forxigy hneď ako si spomeniete. Ďalšiu dávku užite v obvyklom čase.
- Ak je to menej ako 12 hodín do užívania ďalšej dávky, zabudnutú dávku neužívajte. Ďalšiu dávku užite v obvyklom čase.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku Forxigy, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Forxigu

Neprestaňte Forxigu užívať bez predchádzajúcej konzultácie s lekárom. Ak máte cukrovku, hladina cukru v krvi sa vám bez tohto lieku môže zvýšiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárniky alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Ak sa u vás prejaví niektorý z nasledovných vedľajších účinkov, ihneď kontaktujte lekára alebo vyhľadajte najbližšiu nemocnicu:

- **angioedém**, pozorovaný veľmi zriedkavo (môže postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)
Toto sú prejavy angioedému:
 - opuch tváre, jazyka alebo hrdla,
 - ťažkosti s prehltaním,
 - žihľavka a problémy pri dýchaní.
- **diabetická ketoacidóza** – zriedkavá u pacientov s cukrovkou 2. typu (môže postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb).
Toto sú prejavy diabetickej ketoacidózy (pozri tiež časť 2 „Upozornenia a opatrenia“):
 - zvýšené hladiny „ketónových látok“ vo vašom moči alebo v krvi,

- nevoľnosť alebo vracanie,
- bolesti brucha,
- nadmerný smäd,
- rýchle a hlboké dýchanie,
- zmätenosť,
- nezvyčajná ospalosť alebo únava,
- sladký zápach z úst, sladká či kovová chuť v ústach alebo nezvyčajný zápach moču alebo potu,
- rýchle chudnutie.

Tieto príznaky sa môžu vyskytnúť bez ohľadu na hladinu cukru v krvi. Váš lekár môže rozhodnúť o dočasnom alebo trvalom ukončení liečby Forxigou.

- **nekrotizujúca fasciitída perinea** alebo Fournierova gangréna, závažná infekcia mäkkých tkanív pohlavných orgánov alebo v oblasti medzi pohlavnými orgánmi a konečníkom, pozorovaná veľmi zriedkavo.

Prestaňte užívať Forxigu a čo najskôr navštívte lekára, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov:

- **infekcia močových ciest**, pozorovaná často (môže postihovať menej ako 1 z 10 osôb). Toto sú príznaky závažnej infekcie močových ciest:
 - horúčka a/alebo triaška,
 - pocit pálenia pri močení,
 - bolesť v chrbte alebo v boku.

Ak spozorujete krv v moči (menej častý vedľajší účinok), ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Ihneď navštívte svojho lekára, ak máte niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:

- **nízke hodnoty hladiny cukru v krvi** (hypoglykémia) pozorované veľmi často (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb) u pacientov s cukrovkou užívajúcich tento liek so sulfonylureou alebo inzulínom
Toto sú prejavy nízkej hladiny cukru v krvi:
 - tras, potenie, pocit silnej úzkosti, zrýchlený srdcový tep
 - pocit hladu, bolesť hlavy, zmenené videnie
 - zmena nálady alebo zmätenosť.

Lekár vám povie, ako sa lieči nízka hladina cukru v krvi a čo máte robiť, ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z prejavov uvedených vyššie.

Ďalšie vedľajšie účinky Forxigy:

Časté

- pohlavná infekcia (kandidóza) penisu alebo pošvy (prejavy môžu zahŕňať podráždenie, svrbenie, nezvyčajný výtok alebo zápach)
- bolesť chrbta
- častejšie močenie ako je obvyklé alebo potreba častejšieho močenia
- zmeny v množstve cholesterolu alebo tukov v krvi (zistené v testoch)
- zvýšenie počtu červených krviniek v krvi (zistené v testoch)
- zníženie klirensu kreatinínu (zistené v testoch) na začiatku liečby
- závrat
- vyrážka

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- strata nadmerného množstva tekutín z tela (dehydratácia, prejavy môžu zahŕňať veľmi suché alebo lepkavé ústa, vylučovanie malého množstva moču alebo žiadne vylučovanie moču, alebo rýchly srdcový tep)
- smäd
- zápcha

- prebudenie sa z nočného spánku kvôli močeniu
- sucho v ústach
- zníženie hmotnosti
- zvýšenie kreatinínu (zistené v laboratórnych krvných testoch) na začiatku liečby
- zvýšenie močoviny (zistené v laboratórnych krvných testoch)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Forxigu

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri alebo na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Forxiga obsahuje

- Liečivo je dapagliflozín.
Jedna Forxiga 10 mg filmom obalená tableta (tableta) obsahuje monohydrát dapagliflozín propándiolu, čo zodpovedá 10 mg dapagliflozínu.
- Ďalšie zložky sú:
 - jadro tablety: mikrokryštalická celulóza (E460i), laktóza (pozri časť 2 „Forxiga obsahuje laktózu“), krosповidón (E1202), oxid kremičitý (E551), stearát horečnatý (E470b).
 - filmový obal: polyvinylalkohol (E1203), oxid titaničitý (E171), makrogol 3350, mastenec (E553b), žltý oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Forxiga a obsah balenia

Forxiga 10 mg filmom obalené tablety sú žltej farby a kosoštvorcového tvaru približne diagonálne 1,1 x 0,8 cm. Na jednej strane majú označenie „10“ a na druhej strane „1428“.

Forxiga 10 mg tablety sú dostupné v hliníkových blistroch vo veľkostiach balení po 10 filmom obalených tabliet v neperforovaných blistroch, 14, 28 alebo 98 filmom obalených tabliet v neperforovaných kalendárnych blistroch a 30x1 alebo 90x1 filmom obalená tableta v perforovaných blistroch s jednotlivou dávkou.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

Výrobca

AstraZeneca GmbH

Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Nemecko

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK10 2NA
Spojené kráľovstvo

Bristol-Myers Squibb Company
Contrada Fontana del Ceraso
IT-03012 Anagni (FR)
Taliansko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 44 55 000

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA IV

**ZÁVERY TÝKAJÚCE SA ŽIADOSTI O JEDNOROČNÉ OBDOBIE OCHRANY UVEDENIA
LIEKU NA TRH, PREDLOŽENÉ EURÓPSKOU AGENTÚROU PRE LIEKY**

Závery predložené Európskou agentúrou pre lieky:

- **jednoročné obdobie ochrany uvedenia lieku na trh**

Výbor CHMP preskúmal údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, s ohľadom na ustanovenia článku 14 ods. 11 nariadenia (ES) č. 726/2004 a domnieva sa, že nová terapeutická indikácia prináša významný klinický prínos v porovnaní s existujúcimi terapiami, ako je to podrobnejšie opísané v Európskej verejnej hodnotiacej správe.