

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Forxiga 5 mg potahované tablety
Forxiga 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Forxiga 5 mg potahované tablety
Jedna tableta obsahuje dapagliflozinum propandiolum monohydricum odpovídající dapagliflozinum 5 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna 5 mg tableta obsahuje 25 mg laktosy.

Forxiga 10 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje dapagliflozinum propandiolum monohydricum odpovídající dapagliflozinum 10 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna 10 mg tableta obsahuje 50 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Forxiga 5 mg potahované tablety

Žluté bikonvexní kulaté potahované tablety o průměru 0,7 cm s vyraženým "5" na jedné straně a "1427" na druhé straně.

Forxiga 10 mg potahované tablety

Žluté bikonvexní potahované tablety tvaru diamantu s diagonálními rozměry přibližně 1,1 x 0,8 cm s vyraženým "10" na jedné straně a "1428" na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Forxiga je indikován k léčbě dospělých pacientů starších 18 let s diabetem 2. typu ke zlepšení kontroly glykémie jako:

Monoterapie

Pokud dieta a fyzická aktivita samotné neposkytují adekvátní kontrolu glykémie u pacientů, u kterých je podávání metforminu nevhodné v důsledku intolerance.

Součást kombinované léčby

V kombinaci s jinými léčivými přípravky, které snižují hladinu glukosy včetně inzulínu, pokud tyto léčivé přípravky spolu s dietou a fyzickou aktivitou neposkytují adekvátní kontrolu glykémie (viz body 4.4, 4.5 a 5.1 k dostupným údajům pro různé kombinace).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Monoterapie a součást kombinované léčby

Doporučená dávka je 10 mg dapagliflozinu jednou denně v monoterapii i jako součást kombinované léčby s jinými léčivými přípravky snižujícími glykémii včetně inzulínu. Pokud je dapagliflozin podáván v kombinaci s inzulínem nebo inzulínovými sekretagogy, např. deriváty sulfonylmočoviny, lze uvažovat o snížení dávky inzulínu nebo inzulínového sekretagoga, aby se snížilo riziko hypoglykémie (viz body 4.5 a 4.8).

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Účinnost dapagliflozinu je závislá na funkci ledvin, a tedy účinnost je snížena u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin a pravděpodobně není účinný u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin. Přípravek Forxiga se nedoporučuje podávat pacientům se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin (pacienti s clearance kreatininu $[CrCl] < 60$ ml/min nebo odhadovanou glomerulární filtrační rychlostí $[eGFR] < 60$ ml/min/1,73 m², viz body 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není nutné upravovat dávku.

U pacientů s těžkou poruchou jater se doporučuje podat zahajovací dávku 5 mg. Pokud je dobře tolerována, lze ji zvýšit na 10 mg (viz body 4.4 a 5.2).

Starší pacienti (≥ 65 let)

Všeobecně se nedoporučuje upravovat dávku podle věku. Je třeba vzít v úvahu funkci ledvin a riziko objemové deplece (viz body 4.4 a 5.2). Zahajování léčby u pacientů ve věku 75 let a starších se v důsledku omezených terapeutických zkušeností nedoporučuje.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost dapagliflozinu u dětí ve věku od 0 do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Forxiga se podává perorálně, jednou denně, kdykoliv v průběhu dne, s jídlem nebo mimo jídlo. Tablety se polykají celé.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Všeobecně

Přípravek Forxiga se nemá podávat pacientům s diabetem 1. typu nebo k léčbě diabetické ketoacidózy.

Použití u pacientů s poruchou funkce ledvin

Účinnost dapagliflozinu závisí na funkci ledvin, a tedy účinnost je snížena u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin a pravděpodobně není účinný u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2). U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (pacienti s $CrCl < 60$ ml/min nebo $eGFR < 60$ ml/min/1,73 m²) byl zjištěn vyšší podíl pacientů léčených dapagliflozinem, u kterých byl zvýšený kreatinin, fosfor, parathormon (PTH) a zvýšený výskyt

hypotenze ve srovnání s placebem. Přípravek Forxiga se nedoporučuje podávat pacientům se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin (pacienti s CrCl < 60 ml/min nebo eGFR < 60 ml/min/1,73 m²). Přípravek Forxiga nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl < 30 ml/min nebo eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) nebo v konečném stádiu renálního selhání (ESRD).

Monitorování funkce ledvin se doporučuje provádět následujícím způsobem:

- Před zahájením podávání dapagliflozinu a dále alespoň jednou za rok (viz body 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2)
- Před zahájením souběžné léčby přípravky, které mohou snižovat funkci ledvin, a dále v pravidelných intervalech
- Při funkci ledvin, která se blíží středně těžké poruše ledvin, alespoň 2 až 4krát za rok. Pokud dojde ke snížení funkce ledvin pod CrCl < 60 ml/min nebo eGFR < 60 ml/min/1,73 m², je třeba léčbu dapagliflozinem přerušit.

Použití u pacientů s poruchou funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater jsou pouze omezené zkušenosti z klinického hodnocení. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je zvýšená expozice dapagliflozinu (viz body 4.2 a 5.2).

Použití u pacientů s rizikem objemové deplece, hypotenze a/nebo elektrolytové nerovnováhy

V důsledku mechanismu účinku zvyšuje dapagliflozin diurézu spojenou s mírným snížením krevního tlaku (viz bod 5.1), které může být více vyznačeno u pacientů s velmi vysokou glykemií.

Nedoporučuje se podávat dapagliflozin pacientům, kterým jsou podávána kličková diuretika (viz bod 4.5) nebo pacientům s objemovou deplecí, např. kvůli akutnímu onemocnění (např. gastrointestinální onemocnění).

Opatrnosti je zapotřebí u pacientů, u kterých může pokles krevního tlaku vyvolaný dapagliflozinem představovat riziko, např. pacienti se známým kardiovaskulárním onemocněním, pacienti léčení antihypertenzivy s anamnézou hypotenze nebo starší pacienti.

U pacientů, kterým je podáván dapagliflozin, a v přítomnosti přidružených podmínek pro rozvoj objemové deplece se doporučuje provádět pečlivé sledování objemového statusu (např. fyzikálním vyšetřením, měřením krevního tlaku, laboratorními testy včetně hematokritu) a elektrolytů. U pacientů, u kterých je zjištěna objemová deplece, se doporučuje dočasné přerušování léčby dapagliflozinem až do doby, než dojde ke korekci objemové deplece (viz bod 4.8).

Diabetická ketoacidóza

V klinických studiích a v peregistračním období byly u pacientů léčených inhibitory SGLT2, včetně dapagliflozinu, vzácně hlášeny případy diabetické ketoacidózy (DKA), včetně život ohrožujících případů. V řadě případů byly klinické projevy atypické a doprovázené pouze mírně zvýšenými hodnotami glukózy v krvi nižšími než 14 mmol/l (250 mg/100 ml). Není známo, zda je výskyt DKA pravděpodobnější u vyšších dávek dapagliflozinu.

Riziko diabetické ketoacidózy je třeba zvážit v případě nespecifických symptomů jako jsou nauzea, zvracení, anorexie, bolesti břicha, nadměrná žízeň, dýchací obtíže, zmatenost, neobvyklá únava nebo nespavost. Pokud se tyto symptomy objeví, pacienti mají být bez ohledu na hladinu glukózy v krvi okamžitě vyšetřeni na přítomnost diabetické ketoacidózy.

U pacientů s podezřením na DKA nebo s diagnostikovanou DKA má být léčba dapagliflozinem okamžitě ukončena.

Léčba má být přerušena u pacientů, kteří jsou hospitalizováni z důvodu velkých chirurgických výkonů nebo vážného akutního onemocnění. V obou případech lze léčbu dapagliflozinem opět zahájit, jakmile je stav pacienta stabilizovaný.

Před zahájením léčby dapagliflozinem je třeba v pacientově anamnéze zvážit faktory představující predispozici ke ketoacidóze.

Mezi pacienty s vyšším rizikem patří pacienti s nízkou funkční rezervou beta-buněk (např. pacienti s diabetem 2. typu s nízkou hladinou C-peptidu, latentním autoimunním diabetem dospělých (LADA) nebo pacienti s anamnézou pankreatitidy), pacienti se zdravotním stavem, který vede k omezení příjmu potravy nebo vážné dehydrataci, pacienti, kterým byla snížena dávka inzulínu a pacienti se zvýšenou potřebou inzulínu v důsledku akutního onemocnění, chirurgického výkonu nebo nadměrné konzumace alkoholu. U těchto pacientů se mají inhibitory SGLT2 používat s opatrností.

Opětovné nasazení inhibitorů SGLT2 u pacientů s anamnézou DKA při předchozí léčbě inhibitory SGLT2 se nedoporučuje, pokud nebyly zjištěny a odstraněny jiné vyvolávající příčiny.

Bezpečnost a účinnost dapagliflozinu u pacientů s diabetem 1. typu nebyly stanoveny a dapagliflozin se nemá používat k léčbě pacientů s diabetem 1. typu. Omezené údaje z klinických studií naznačují, že u pacientů s diabetem 1. typu léčených inhibitory SGLT2 se DKA vyskytuje často.

Infekce močových cest

V celkové analýze po dobu až 24 týdnů byly infekce močových cest častěji hlášeny u dapagliflozinu 10 mg ve srovnání s placebem (viz bod 4.8). Méně časté bylo hlášení pyelonefritidy a frekvence výskytu byla podobná jako u kontrol. Vylučování glukosy močí může být spojeno se zvýšeným rizikem infekcí močových cest, a proto lze uvažovat o dočasném přerušení léčby dapagliflozinem, pokud se léčí pyelonefritida nebo urosepse.

Starší pacienti (≥ 65 let)

U starších pacientů je vyšší pravděpodobnost poruchy funkce ledvin, a/nebo podávání antihypertenzních léčivých přípravků, které mohou vyvolat změny funkce ledvin, např. inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-I) a blokátory receptorů pro angiotensin II typ 1 (ARB). Pokud jde o funkci ledvin, platí pro starší pacienty stejná doporučení jako pro ostatní pacienty (viz body 4.2, 4.4, 4.8 a 5.1).

U subjektů hodnocení ≥ 65 let byl vyšší podíl subjektů léčených dapagliflozinem, u kterých byly hlášeny nežádoucí účinky vztahující se k poškození ledvin nebo selhání ledvin, ve srovnání s placebem. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem vztahujícím se k funkci ledvin bylo zvýšení sérového kreatininu, většinou přechodné a reveribilní (viz bod 4.8).

Starší pacienti mohou být rizikovější z pohledu objemové deplece a současně je pravděpodobnější, že jsou léčeni diuretiky. U pacientů ≥ 65 let byl zaznamenán vyšší podíl subjektů, kterým byl podáván dapagliflozin a u kterých se objevily nežádoucí účinky závislé na objemové depleci (viz bod 4.8).

Léčebné zkušenosti u pacientů ve věku 75 let a starších jsou omezené. Zahajování léčby dapagliflozinem v této populaci se nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

Srdeční selhání

Zkušenosti ve třídě I-II podle NYHA jsou omezené a ve třídě III-IV podle NYHA neexistují žádné zkušenosti z klinického hodnocení s dapagliflozinem.

Použití u pacientů léčených pioglitazonem

Jako preventivní opatření se nedoporučuje podávat dapagliflozin pacientům souběžně léčených pioglitazonem, a to z důvodu souvislosti mezi pioglitazonem a karcinomem močového měchýře a to i přesto, že kauzální vztah mezi dapagliflozinem a karcinomem močového měchýře je nepravděpodobný (viz body 4.8 a 5.3). Dostupné epidemiologické údaje pro pioglitazon předpokládají malé zvýšení rizika karcinomu močového měchýře u pacientů s diabetem léčených pioglitazonem.

Zvýšený hematokrit

Při léčbě dapagliflozinem byl pozorován zvýšený hematokrit (viz bod 4.8); z tohoto důvodu se doporučuje věnovat zvýšenou pozornost pacientům s již zvýšeným hematokritem.

Amputace dolní končetiny

V probíhajících dlouhodobých klinických studiích s jiným inhibitorem SGLT2 byl pozorován zvýšený výskyt amputací na dolních končetinách (především prstů na noze). Není známo, zda tato pozorování představují skupinový účinek. Podobně jako u všech pacientů s diabetem je důležité poučit pacienty o důležitosti pravidelné preventivní péče o nohy.

Kombinace, které nebyly studovány

Nebyly studovány kombinace dapagliflozinu a analogů „glucagon-like“ peptidu 1 (GLP-1).

Laboratorní vyšetření moči

Pacienti léčení přípravkem Forxiga budou mít pozitivní výsledek testu na glukosu v moči, což je dáno mechanismem účinku léčivé látky.

Laktosa

Tablety obsahují bezvodou laktosu. Pacienti se vzácnou dědičnou formou intolerance galaktosy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Diuretika

Dapagliflozin může zvyšovat diuretický účinek thiazidů a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze (viz bod 4.4).

Inzulin a inzulinová sekretagoga

Inzulin a inzulinová sekretagoga, např. deriváty sulfonylurey, způsobují hypoglykémii. Ke snížení rizika hypoglykémie v kombinaci s dapagliflozinem může být vhodná nižší dávka inzulinu nebo inzulinového sekretagoga (viz body 4.2 a 4.8).

Farmakokinetické interakce

Metabolismus dapagliflozinu probíhá především konjugací s glukuronidem zprostředkovanou UDPglukuronosyltransferázou 1A9 (UGT1A9).

Ve studiích *in vitro* dapagliflozin neinhiboval cytochrom P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 nebo CYP3A4, ani neindukoval CYP1A2, CYP2B6 nebo CYP3A4. Z tohoto důvodu se předpokládá, že dapagliflozin neovlivňuje metabolickou clearance jiných souběžně podávaných léčivých přípravků metabolizovaných těmito enzymy.

Vliv jiných léčivých přípravků na dapagliflozin

Interakční studie, které byly provedeny u zdravých subjektů za použití především jednodávkového plánu studií, předpokládají, že farmakokinetika dapagliflozinu není ovlivněna metforminem, pioglitazonem, sitagliptinem, glimepiridem, voglibosou, hydrochlorothiazidem, bumetanidem, valsartanem nebo simvastatinem.

Při souběžném podávání dapagliflozinu a rifampicinu (induktor různých aktivních transportérů a enzymů metabolizujících léčiva) byla pozorována o 22 % nižší systémová expozice (AUC) dapagliflozinu bez klinicky významného vlivu na 24hodinovou exkreci glukosy. Nedoporučuje se upravovat dávkování. Neočekává se klinicky relevantní vliv v kombinaci s jinými induktory (např. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital).

Při souběžném podávání dapagliflozinu a kyseliny mefenamové (inhibitor UGT1A9) byla pozorována o 55 % vyšší systémová expozice dapagliflozinu bez klinicky významného vlivu na 24hodinovou exkreci glukosy močí. Nedoporučuje se upravovat dávkování.

Vliv dapagliflozinu na jiné léčivé přípravky

V interakčních studiích provedených se zdravými subjekty při použití především jednodávkového plánu studií neovlivňoval dapagliflozin farmakokinetiku metforminu, pioglitazonu, sitagliptinu, glimepiridu, hydrochlorothiazidu, bumetanidu, valsartanu, digoxinu (substrát pro P-gp) nebo warfarinu (S-warfarin, substrát pro CYP2C9) nebo antikoagulační účinek warfarinu měřený pomocí INR. Kombinace jedné dávky dapagliflozinu 20 mg a simvastatinu (substrát pro CYP3A4) vedla k 19% zvýšení AUC pro simvastatin a 31% zvýšení AUC pro kyselinu simvastatinu. Zvýšení expozice simvastatinu a kyselině simvastatinu není považováno za klinicky relevantní.

Další interakce

Vliv kouření, diety, rostlinných přípravků a pití alkoholu na farmakokinetiku dapagliflozinu nebyl studován.

Interference se stanovením 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG)

Nedoporučuje se monitorovat glykémii za použití metody stanovení 1,5-AG, neboť měření 1,5-AG k ověření kontroly glykémie není u pacientů, kteří užívají inhibitory SGLT2, spolehlivé. Ke sledování kontroly glykémie se použijí alternativní metody.

Pediatrická populace

Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou dostupné údaje o použití dapagliflozinu u těhotných žen. Studie na laboratorních potkanech prokázaly vývojovou toxicitu na ledviny v období, které odpovídá druhému a třetímu trimestru těhotenství u lidí (viz bod 5.3). Z tohoto důvodu se nedoporučuje podávat dapagliflozin v průběhu druhého a třetího trimestru těhotenství.

Jakmile je zjištěno těhotenství, musí se léčba dapagliflozinem přerušit.

Kojení

Není známo, zda se dapagliflozin a/nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly, že se dapagliflozin/metabolity vylučují do mateřského mléka, stejně tak i farmakologicky podmíněné účinky u kojených mláďat (viz bod 5.3). Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Dapagliflozin by se neměl podávat v období kojení.

Fertilita

Vliv dapagliflozinu na fertilitu u lidí nebyl studován. U samců a samic laboratorních potkanů neprokázal dapagliflozin žádný účinek na fertilitu v žádné studované dávce.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Forxiga nemá žádný vliv nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být upozorněni na riziko hypoglykémie, pokud je dapagliflozin podáván souběžně s deriváty sulfonylmočoviny nebo s inzulínem.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V předem specifikované souhrnné analýze 13 placebem kontrolovaných klinických studií bylo 2360 subjektů léčeno dapagliflozinem 10 mg a 2295 subjektům bylo podáváno placebo.

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla hypoglykémie, která závisela na typu základní léčby v každé studii. Frekvence malých epizod hypoglykémie byla podobná ve všech léčebných skupinách, včetně placeba, s výjimkou studií s přidáním derivátem sulfonylmočoviny (SU) a přidáním

inzulinem. Kombinovaná léčba s derivátem sulfonylmočoviny a přidání k inzulinu vykazovala vyšší frekvenci hypoglykemie (viz *Hypoglykemie* níže).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V placebem kontrolovaných klinických studiích byly identifikovány následující nežádoucí účinky. Žádný z nich nebyl závislý na podávané dávce. Nežádoucí účinky uvedené níže jsou seřazeny podle frekvence a tříd orgánových systémů (SOC). Kategorie frekvencí jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1 Nežádoucí účinky v placebem kontrolovaných klinických studiích^a

Třída orgánových systémů	Velmi časté[*]	Časté[*]	Méně časté^{**}	Vzácné
<i>Infekce a infestace</i>		Vulvovaginitida, balanitida a příbuzné infekce pohlavních orgánů ^{*,b,c} Infekce močových cest ^{*,b,d}	Plísňové infekce ^{**}	
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Hypoglykemie (v kombinaci se SU nebo inzulinem) ^b		Objemová deplece ^{b,e} , Žízeň ^{**}	Diabetická ketoacidóza ⁱ
<i>Poruchy nervového systému</i>		Závrať [?]		
<i>Gastrointestinální poruchy</i>			Zácpa ^{**} Sucho v ústech ^{**}	
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>		Bolest zad [*]		
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>		Dysurie, Polyurie ^{*,f}	Nykturie ^{**} Renální insuficience ^{**,b}	
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>			Vulvovaginální pruritus ^{**} Pruritus genitálu ^{**}	
<i>Vyšetření</i>		Zvýšený hematokrit ^g Snížená renální clearance kreatininu ^b , Dyslipidémie ^h	Zvýšený kreatinin v krvi ^{**,b} Zvýšená močovina v krvi ^{**} Snížená tělesná hmotnost ^{**}	

^a Tabulka ukazuje 24týdenní (krátkodobé) údaje bez ohledu na kompenzaci glykémie.

^b Viz odpovídající odstavec níže uvádějící další informace.

^c Vulvovaginitida, balanitida a příbuzné infekce pohlavních orgánů zahrnují např. tyto předem definované preferenční termíny: vulvovaginální mykotické infekce, vaginální infekce, balanitida, plísňové infekce pohlavních orgánů, vulvovaginální kandidóza, vulvovaginitida, kandidová balanitida, genitální kandidóza, genitální infekce, infekce mužských pohlavních orgánů, infekce penisu, vulvitida, vaginální bakteriální infekce, absces vulvy.

^d Infekce močových cest zahrnují následující preferenční termíny seřazené podle frekvence hlášení: infekce močových cest, cystitida, infekce močových cest vyvolané bakterií *Escherichia*, infekce močopohlavních cest, pyelonefritida, trigonitida, uretritida, infekce ledvin a prostatitida.

^e Objemová deplece zahrnuje např. následující předem definované preferenční termíny: dehydratace, hypovolémie, hypotenze.

^f Polyurie zahrnuje preferenční termíny: polakisurie, polyurie, zvýšená tvorba moče.

^g Průměrná změna hematokritu proti výchozí hodnotě byla 2,30 % pro dapagliflozin 10 mg vs -0,33 % pro placebo. Hodnoty hematokritu > 55 % byly hlášeny u 1,3 % subjektů léčených dapagliflozinem 10 mg vs 0,4 % u subjektů, kterým bylo podáváno placebo.

^h Průměrná procentuální změna proti výchozí hodnotě pro dapagliflozin 10 mg, resp. placebo byla: celkový cholesterol 2,5 % vs 0,0 %; HDL cholesterol 6,0 % vs 2,7 %; LDL cholesterol 2,9 % vs -1,0 %; triacylglyceroly -2,7 % vs -0,7 %.

ⁱ Viz bod 4.4.

* Hlášené u ≥ 2 % subjektů a o ≥ 1 % častěji a alespoň u 3 subjektů navíc léčených dapagliflozinem 10 mg ve srovnání s placebem.

** Hlášené řešitelem jako možná související, pravděpodobně související nebo související se studijní léčbou a hlášené u $\geq 0,2$ % subjektů a o $\geq 0,1$ % častěji a alespoň u 3 subjektů navíc léčených dapagliflozinem 10 mg ve srovnání s placebem.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypoglykemie

Frekvence hypoglykemie závisí na typu základní léčby používané v konkrétní studii.

Ve studiích s dapagliflozinem v monoterapii, při přidání k metforminu nebo při přidání k sitagliptinu (s metforminem nebo bez metforminu) byla frekvence menších hypoglykemických epizod v léčebných skupinách podobná (< 5 %), včetně placeba až do 102 týdnů léčby. Větší hypoglykemické příhody byly v rámci všech studií méně časté a srovnatelné ve skupinách léčených dapagliflozinem nebo placebem. Ve studiích se současným podáváním derivátu sulfonylmočoviny a/nebo inzulínu byla vyšší frekvence hypoglykemie (viz bod 4.5).

Ve studii, ve které byl dapagliflozin přidán ke glimepiridu, byly menší hypoglykemické epizody v týdnech 24 a 48 častěji hlášeny ve skupině léčené dapagliflozinem 10 mg plus glimepirid (6,0 %, resp. 7,9 %) než ve skupině placebo plus glimepirid (2,1 %, resp. 2,1 %).

Ve studii, ve které byl dapagliflozin přidán k inzulínu, byly závažné hypoglykemické epizody hlášeny u 0,5 %, resp. 1,0 % subjektů léčených dapagliflozinem 10 mg plus inzulín v týdnu 24, resp. týdnu 104 a u 0,5 % subjektů, kterým bylo podáváno placebo plus inzulín v týdnu 24, resp. 104. Menší hypoglykemické epizody v týdnu 24, resp. 104 byly hlášeny u 0,3 %, resp. 53,1 % subjektů, kterým byl podáván dapagliflozin 10 mg plus inzulín a u 34,0 %, resp. 41,6 subjektů, kterým bylo podáváno placebo plus inzulín.

Ve studii, ve které byl dapagliflozin přidán k metforminu a derivátu sulfonylmočoviny po dobu až 24 týdnů, nebyly hlášeny žádné epizody závažné hypoglykemie. Menší hypoglykemické epizody byly hlášeny u 12,8 % subjektů, kterým byl podáván dapagliflozin 10 mg plus metformin a derivát sulfonylmočoviny, a u 3,7 % subjektů, kterým byl podáváno placebo plus metformin a derivát sulfonylmočoviny.

Objemová deplece

Nežádoucí účinky vztahující se k objemové depleci (zahrnující hlášení dehydratace, hypovolémie nebo hypotenze) byly hlášeny u 1,1 %, resp. 0,7 % subjektů, kterým byl podáván dapagliflozin 10 mg, resp. placebo. Závažné nežádoucí účinky se objevily u < 0,2 % subjektů a byly stejnoměrně rozdělené mezi dapagliflozin 10 mg a placebo (viz bod 4.4).

Vulvovaginitida, balanitida a příbuzná infekční onemocnění pohlavních orgánů

Vulvovaginitida, balanitida a příbuzná infekční onemocnění pohlavních orgánů byly hlášeny u 5,5 %, resp. 0,6 % subjektů, kterým byl podáván dapagliflozin 10 mg, resp. placebo. Většina infekcí byla mírných až středně závažných a odpovídala na úvodní standardní léčebné opatření a vzácně došlo

k přerušení léčby dapagliflozinem. Tyto infekce byly častěji hlášeny u žen (8,4 % , resp. 1,2 % pro dapagliflozin, resp. placebo) a u subjektů s infekcí v anamnéze byla vyšší pravděpodobnost rekurence infekce.

Infekce močových cest

Infekce močových cest byly častěji hlášeny u dapagliflozinu 10 mg ve srovnání s placebem (4,7 %, resp. 3,5 %; viz bod 4.4). Většina infekcí byla mírná až středně závažná a subjekty hodnocení reagovaly na úvodní podávání standardní léčby a vzácně došlo k přerušení léčby dapagliflozinem. Tyto infekce byly častější u žen a u subjektů s předchozí anamnézou byla vyšší pravděpodobnost rekurence infekce.

Zvýšený kreatinin

Nežádoucí účinky související se zvýšeným kreatininem byly seskupeny (např. snížená renální clearance kreatininu, renální insuficience, zvýšený kreatinin v krvi a snížená glomerulární filtrační rychlost). Takto seskupené nežádoucí účinky byly hlášeny u 3,2 %, resp. 1,8 % pacientů, kterým byl podáván dapagliflozin 10 mg, resp. placebo. U pacientů s normální funkcí ledvin nebo mírným poškozením funkce ledvin (výchozí hodnota eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²) bylo toto seskupení nežádoucích účinků hlášeno u 1,3 %, resp. 0,8 % pacientů, kteří užívali dapagliflozin 10 mg, resp. placebo. Tyto nežádoucí účinky byly častější u pacientů s výchozí hodnotou eGFR ≥ 30 a < 60 ml/min/1,73 m² (18,5 % u dapagliflozin 10 mg vs 9,3 % u placeba).

Další vyšetření pacientů, u kterých se projeví renální nežádoucí účinky, prokázalo, že u většiny z nich došlo ke změně sérového kreatininu $\leq 0,5$ mg/100 ml proti výchozí hodnotě. Tento vzestup kreatininu byl obvykle přechodný v průběhu probíhající léčby nebo reverzibilní po přerušení léčby.

Parathormon (PTH)

Byl pozorován malý vzestup sérových hodnot PTH s tím, že vyšší vzestup byl pozorován u subjektů s vyššími bazálními koncentracemi PTH. Měření minerální kostní denzity u pacientů s normální nebo mírně poškozenou funkcí ledvin neukazuje na ztrátu kostní hmoty po dobu dvou let trvání léčby.

Malignity

V průběhu klinického hodnocení byl celkový podíl subjektů s maligními nebo nespecifikovanými nádory podobný mezi subjekty léčenými dapagliflozinem (1,50 %) a placebem/komparátorem (1,50 %) a ve studiích se zvířaty nebyl zaznamenán žádný náznak kancerogenity nebo mutagenity (viz bod 5.3). Při posuzování případů nádorů, které se objevily v různých orgánových systémech, bylo relativní riziko ve spojení s dapagliflozinem u některých nádorů (močového měchýře, prostaty, prsu) vyšší než 1 a u jiných nádorů (např. krevní a lymfatické, vaječnicků, horních močových cest) nižší než 1 a nemělo za následek celkově zvýšené riziko nádorů ve spojení s dapagliflozinem. Zvýšené/snížené riziko nebylo statisticky významné u žádného orgánového systému. Pokud se uvažuje fakt, že nádory nebyly nalezeny v předklinických studiích, stejně tak jako krátká latence mezi první expozicí léčivu a diagnózou nádoru, je příčinná souvislost nepravděpodobná. Vzhledem k číselnému nepoměru je nutné nádory prsu, močového měchýře a prostaty posuzovat opatrně a budou dále zkoumány v peregistračních studiích.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti (≥ 65 let)

U subjektů ≥ 65 let byly nežádoucí účinky závislé na poškozené funkci ledvin nebo na selhání ledvin hlášeny u 7,7 % subjektů léčených dapagliflozinem a u 3,8 % subjektů, kterým bylo podáváno placebo (viz bod 4.4). Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem závislým na poškození ledvin byla zvýšená koncentrace sérového kreatininu. Většina těchto nežádoucích účinků byla přechodných a reverzibilních. Nežádoucí účinky závislé na objemové depleci u subjektů ≥ 65 let, nejčastěji hlášené jako hypotenze, byly hlášeny u 1,7 % subjektů léčených dapagliflozinem, resp. 0,8 % subjektů, kterým bylo podáváno placebo (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky,

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Dapagliflozin nevykazuje žádnou toxicitu u zdravých subjektů po podání jednotlivých dávek až 500 mg (50násobek maximální doporučené dávky pro člověka). Subjekty hodnocení měly detekovatelnou glukosu v moči po dobu závislou na podané dávce (alespoň 5 dnů po podání dávky 500 mg), nebyla hlášena dehydratace, hypotenze nebo elektrolytová nerovnováha ani žádný klinicky významný vliv na interval QTc. Výskyt hypoglykemie byl podobný jako u placeba. V klinických studiích u zdravých dobrovolníků a subjektů s diabetem 2. typu, kterým byly podávány dávky až 100 mg (10násobek doporučené denní dávky pro člověka) jednou denně po dobu 2 týdnů byl výskyt hypoglykemie mírně vyšší než u placeba a bez závislosti na podávané dávce. Frekvence nežádoucích příhod včetně dehydratace nebo hypotenze byla podobná jako u placeba a nebyly zjištěny žádné na dávce závislé klinicky významné změny laboratorních hodnot včetně sérových elektrolytů a biologických ukazatelů funkce ledvin.

V případě předávkování je třeba zahájit vhodnou podpurnou léčbu podle klinického stavu pacienta. Možnost odstranění dapagliflozinu hemodialýzou nebyla studována.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii diabetu, jiná antidiabetika kromě inzulínů, ATC kód:A10BX09

Mechanismus účinku

Dapagliflozin je velmi účinný (K_i 0,55 nM) selektivní a reverzibilní inhibitor společného transportéru pro sodík a glukosu (SGLT2).

SGLT2 je selektivně exprimován v ledvinách a v dalších více než 70 tkáních včetně jater, příčně pruhovaných svalů, tukové tkáně, prsou, močového měchýře a mozku nebyla prokázána jeho exprese. SGLT2 je hlavním transportérem zodpovědným za reabsorpci glukosy z glomerulárního filtrátu zpět do krevního oběhu. Reabsorpce glukosy z močového filtrátu probíhá i při hyperglykémii u diabetu 2. typu. Dapagliflozin zlepšuje plazmatické koncentrace glukosy jak nalačno, tak po jídle tím, že snižuje reabsorpci glukosy v ledvinách vedoucí k vylučování glukosy močí. Toto vylučování glukosy (glukosurický účinek) lze pozorovat po podání první dávky, přetrvává po celý 24hodinový dávkový interval a udržuje se po dobu trvání léčby. Množství glukosy odstraněné tímto mechanismem ledvinami závisí na koncentraci glukosy a GFR. Dapagliflozin nemá vliv na normální endogenní tvorbu glukosy jako reakci na hypoglykémii. Dapagliflozin účinkuje nezávisle na sekreci inzulínu a účinku inzulínu. V klinických studiích s přípravkem Forxiga bylo pozorováno zlepšení v modelu homeostázy hodnotícím funkci beta buněk (HOMA beta-cell).

Vylučování glukosy močí (glukosurie) navozené dapagliflozinem je spojeno se ztrátou energie a snížením tělesné hmotnosti. Inhibice společného transportéru pro sodík a glukosu dapagliflozinem je doprovázena mírnou diurézou a přechodnou natriurézou.

Dapagliflozin neinhibuje jiné transportéry pro glukosu důležité pro transport glukosy do periferních tkání a je > 1400krát selektivnější pro SGLT2 než pro SGLT1, hlavní transportér v zažívacím traktu zodpovědný za absorpci glukosy.

Farmakodynamické účinky

U zdravých dobrovolníků a u pacientů s diabetem 2. typu bylo pozorováno zvýšené vylučování glukosy močí po podání dapagliflozinu. U subjektů s diabetes mellitus 2. typu bylo pozorováno vylučování přibližně 70 g glukosy do moči za den (odpovídající 280 kcal/den) po podávání

dapagliflozinu 10 mg denně po dobu 12 týdnů. Průkaz dlouhodobé exkrece glukosy byl podán u subjektů s diabetem 2. typu, kterým byl podáván dapagliflozin 10 mg po dobu 2 let.

Tato exkrece glukosy do moči po podávání dapagliflozinu u subjektů s diabetem 2. typu je též výsledkem osmotické diurézy a zvýšení objemu moči. Zvýšení objemu moči u subjektů s diabetem 2. typu léčených dapagliflozinem 10 mg bylo po 12 týdnech trvalé a dosahovalo přibližně 375 ml/den. Zvýšení objemu moči bylo doprovázeno malým a přechodným zvýšením vylučování sodíku do moči, které nemělo za následek změny sérových koncentrací sodíku.

Přechodně (po dobu 3-7 dnů) bylo zvýšeno též vylučování kyseliny močové do moči a bylo doprovázeno trvalým snížením sérové koncentrace kyseliny močové. Po 24 týdnech bylo snížení sérové koncentrace kyseliny močové v rozmezí $-48,3$ až $-18,3$ mikromolů/l ($-0,78$ až $-0,33$ mg/100 ml).

Klinická účinnost a bezpečnost

Bylo provedeno 13 dvojité zaslepených randomizovaných kontrolovaných klinických studií u 6362 subjektů s diabetem mellitem 2. typu za účelem zhodnocení účinnosti a bezpečnosti přípravku Forxiga; dapagliflozin byl v těchto studiích podáván celkem 4273 subjektům. Ve 12 studiích byla doba léčby 24 týdnů, v 8 studiích s dlouhodobým pokračováním v rozmezí od 24 do 80 týdnů (až do celkové doby trvání studie 104 týdnů), jedna studie trvala 52 týdnů s dlouhodobým prodloužením studie o 52 a 104 týdnů (celková doba trvání studie 208 týdnů). Průměrná doba trvání diabetu byla v rozmezí 1,4 až 16,9 roku. Padesát dvě procenta (52 %) subjektů mělo mírné poškození ledvin a 11 % středně závažné poškození ledvin. 51 % subjektů byli muži, 84 % subjektů běloši, 9 % asiáté, 3 % černoši a 4 % subjektů jiné rasy. Osmdesát procent (80 %) subjektů mělo index tělesné hmotnosti (BMI) ≥ 27 . Dále byly provedeny dvě 12týdenní, placebem kontrolované studie u pacientů s neadekvátně kontrolovaným diabetem a hypertenzí.

Kontrola glykémie

Monoterapie

U subjektů s diabetem 2. typu a neadekvátní kontrolou glykémie byla provedena dvojité zaslepená placebem kontrolovaná 24týdenní studie (s dalším obdobím rozšíření) ke zhodnocení bezpečnosti a účinnosti přípravku Forxiga v monoterapii. Léčba dapagliflozinem jednou denně vedla ke statisticky významnému ($p < 0,0001$) snížení HbA1c ve srovnání s placebem (Tabulka 2).

V období rozšíření studie bylo snížení HbA1c trvalé až do týdne 102 ($-0,61$ %, resp. $-0,17$ % po úpravě průměrné změny ve srovnání s výchozí hodnotou pro dapagliflozin 10 mg, resp. placebo).

Tabulka 2. Výsledky ve 24. týdnu (LOCF^a) placebem kontrolované studie s dapagliflozinem v monoterapii.

	Monoterapie	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N ^b	70	75
HbA1c (%)		
Výchozí (průměr)	8,01	7,79
Změna od výchozí hodnoty ^c	-0,89	-0,23
Rozdíl ve srovnání s placebem ^c (95% CI)	-0,66* (-0,96, -0,36)	
Subjekty (%), které dosáhly:		
HbA1c < 7 % po úpravě na výchozí hodnotu	50,8 [§]	31,6
Tělesná hmotnost (kg)		
Výchozí (průměr)	94,13	88,77
Změna ve srovnání s výchozí hodnotou ^c	-3,16	-2,19
Změna proti placebu ^c (95% CI)	-0,97 (-2,20, -0,25)	

^aLOCF: Poslední provedené sledování (před podáním záchranné léčby u rizikových subjektů)

^bVšechny randomizované subjekty, kterým byla podána alespoň jedna dávka studijní léčby v krátkodobém dvojité zaslepeném uspořádání

^cNejmenší čtverec průměrné hodnoty upravené na výchozí hodnotu

*hodnota $p < 0,0001$ proti placebu

[§] Nebylo hodnoceno z pohledu statistické významnosti, což je důsledkem sekvenčního testování sekundárních cílových parametrů

Kombinovaná léčba

V 52týdenní klinické studii non-inferiority s aktivní kontrolou (s prodloužením studie o 52 a 104 týdnů) byl u subjektů s neadekvátní kontrolou glykémie ($HbA1c > 6,5\%$ a $\leq 10\%$) hodnocen přípravek Forxiga jako přídavná léčba k metforminu ve srovnání s derivátem sulfonylmočoviny (glipizid). Ve srovnání s glipizidem výsledky ukázaly podobné průměrné snížení HbA1c v týdnu 52 (non-inferioritu) ve srovnání s výchozí hodnotou (Tabulka 3). Ve 104. týdnu byla upravená průměrná změna HbA1c ve srovnání s výchozí hodnotou $-0,32\%$ pro dapagliflozin a $-0,14\%$ pro glipizid. V 208. týdnu byla upravená průměrná změna HbA1c $-0,10\%$ pro dapagliflozin a $0,20\%$ pro glipizid. V 52. týdnu, resp. 104. týdnu, resp. 208. týdnu byl ve skupině léčené dapagliflozinem (3,5 %, resp. 4,3 %, resp. 5,0 %) zaznamenán významně menší podíl subjektů s alespoň jednou příhodou hypoglykémie ve srovnání se skupinou léčenou glipizidem (40,8 %, resp. 47,0 %, resp. 50 %). Ve 104. týdnu, resp. 208. týdnu zůstávalo ve studii 56,2 %, resp. 39,7 % subjektů léčených dapagliflozinem a 50,0 %, resp. 34,6 % subjektů léčených glipizidem.

Tabulka 3. Výsledky v 52. týdnu (LOCF^a) v klinické studii s aktivní kontrolou srovnávající dapagliflozin a glipizid jako přídatnou léčbu k metforminu

Parametr	Dapagliflozin + metformin	Glipizid + metformin
N^b	400	401
HbA1c (%)		
Výchozí hodnota (průměr)	7,69	7,74
Změna ve srovnání s výchozí hodnotou ^c	-0,52	-0,52
Rozdíl vs. glipizid + metformin ^c (95% CI)	0,00 ^d (-0,11; 0,11)	
Tělesná hmotnost (kg)		
Výchozí hodnota (průměr)	88,44	87,60
Změna ve srovnání s výchozí hodnotou ^c	-3,22	1,44
Rozdíl vs. glipizid + metformin (95% CI)	-4,65* (-5,14; -4,17)	

^aLOCF: Poslední provedené sledování

^bRandomizované a léčené subjekty s výchozí a alespoň jednou další naměřenou hodnotou účinnosti

^cPrůměr nejmenších čtverců upravený na výchozí hodnotu

^dNení inferiorní vůči glipizid + metformin

*hodnota $p < 0,0001$

Ve 24. týdnu studie bylo prokázáno statisticky významné snížení HbA1c po podávání dapagliflozinu jako přídatné léčby k metforminu, glimepiridu, metforminu a derivátu sulfonylmočoviny, sitagliptinu (s metforminem nebo bez metforminu) nebo inzulinu ve srovnání se subjekty, kterým bylo podáváno placebo ($p < 0,0001$; Tabulky 4, 5 a 6).

Snížení hodnot HbA1c bylo trvalé i ve 24. týdnu ve studiích s kombinovanou léčbou (glimepirid a inzulin) s 48týdenními údaji (glimepirid) a až 104týdenními údaji (inzulin). Pokud byl dapagliflozin 10 mg, resp. placebo přidáván k sitagliptinu (s metforminem nebo bez metforminu) byla upravená průměrná změna ve 48. týdnu ve srovnání s výchozí hodnotou $-0,30\%$, resp. $0,38\%$. Ve studii přidání k metforminu bylo snížení HbA1c dále trvalé i ve 102. týdnu ($-0,78\%$, resp. $0,02\%$ pro upravenou průměrnou změnu ve srovnání s výchozí hodnotou pro dapagliflozin 10 mg, resp. placebo). Ve 104. týdnu pro inzulin (s nebo bez dalších perorálních léčivých přípravků snižujících hladinu glukosy) bylo upravená průměrná změna snížení HbA1c $-0,71\%$, resp. $-0,06\%$ pro dapagliflozin 10 mg, resp. placebo. Ve 48. týdnu, resp. 104. týdnu byla dávka inzulinu u subjektů léčených dapagliflozinem 10 mg ve srovnání s výchozí dávkou stabilní na průměrné dávce 76 IU/den. V placebo skupině bylo ve 48. týdnu, resp. 104. týdnu zaznamenáno zvýšení průměrné dávky o 10,5 IU/den, resp. 18,3 IU/den ve srovnání s výchozí hodnotou (průměrná střední dávka 84, resp. 92 IU/den). Podíl subjektů pokračujících ve studii ve 104. týdnu byl ve skupině s dapagliflozinem 10 mg 72,4 %, resp. 54,8 % v placebo skupině.

Tabulka 4. Výsledky 24týdenních (LOCF^a) placebem kontrolovaných studií s dapagliflozinem přidaným k metforminu nebo sitagliptinu (s metforminem nebo bez metforminu)

	Kombinace přidání k			
	Metformin ¹		Inhibitor DPP-4 (sitagliptin ²) ± metformin ¹	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N^b	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Výchozí hodnota (průměr)	7,92	8,11	7,90	7,97
Změna vs. výchozí hodnota	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Rozdíl vs. placebo ^c (95% CI)	-0,54* (-0,74; -0,34)		-0,48* (-0,62; -0,34)	
Subjekty (%), které dosáhly: HbA1c < 7 %				
Upraveno na výchozí hodnotu	40,6**	25,9*		
Tělesná hmotnost (kg)				
Výchozí hodnota (průměr)	86,28	87,74	91,02	89,23
Změna vs. výchozí hodnota	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Rozdíl vs. placebo ^c (95% CI)	-1,97* (-2,63; -1,31)		-1,89* (-2,37; -1,40)	

¹Metformin ≥ 1500 mg/den;

²sitagliptin 100 mg/den

^aLOCF: Poslední provedené sledování (před podáním záchranné léčby u rizikových subjektů)

^bVšechny randomizované subjekty, kterým byla podána alespoň jedna dávka studijní léčby ve dvojité zaslepené klinické studii v krátkodobé dvojité zaslepené části

^cPrůměr nejmenších čtverců upravený na výchozí hodnotu

*hodnota p < 0,0001 vs. placebo + perorální přípravek snižující hladinu glukosy

**hodnota p < 0,05 vs. placebo + perorální přípravek snižující hladinu glukosy

Tabulka 5. Výsledky 24týdenních placebem kontrolovaných klinických studií s dapagliflozinem přidaným k derivátu sulfonylmočoviny (glimepirid) nebo metforminu a derivátu sulfonylmočoviny

	Kombinace přidání k			
	Derivát sulfonylmočoviny (glimepirid ¹)		Derivát sulfonylmočoviny + metformin ²	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N^a	151	145	108	108
HbA1c (%)^b				
Výchozí hodnota (průměr)	8,07	8,15	8,08	8,24
Změna vs. výchozí hodnota ^c	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Rozdíl vs. placebo ^c (95% CI)	(-0,86; -0,51)		(-0,89; -0,49)	
Subjekty (%), které dosáhly:				
HbA1c < 7% (LOCF)^d	31,7*	13,0	31,8*	11,1
Upraveno na výchozí hodnotu				
Tělesná hmotnost (kg) (LOCF)^d				
Výchozí hodnota (průměr)	80,56	80,94	88,57	90,07
Změna vs. výchozí hodnota ^c	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Rozdíl vs. placebo ^c (95% CI)	(-2,17; -0,92)		(-2,7; -1,35)	

¹Glimepirid 4 mg/den; ²Metformin (léková forma s okamžitým nebo postupným uvolňováním) \geq 1500 mg/den plus maximálně tolerovaná dávka, která musí být alespoň polovinou maximální dávky derivátu sulfonylmočoviny po dobu nejméně 8 týdnů před zařazením do studie.

^aRandomizovaní a léčeni pacienti s výchozí hodnotou a alespoň jednou další hodnotou měření účinnosti.

^bSloupce 1 a 2, HbA1c analyzovaná za použití LOCF (viz vysvětlivka d); sloupce 3 a 4, HbA1c analyzovaná za použití LRM (viz vysvětlivka e)

^cPrůměr nejmenších čtverců upravený na výchozí hodnotu

^dLOCF: Poslední provedené sledování (před podáním záchranné léčby u rizikových subjektů)

^eLRM: Longitudinální analýza opakovaných měření

* p-hodnota < 0,0001 versus placebo + perorální přípravek(ky) snižující hladinu glukosy

Tabulka 6. Výsledky ve 24. týdnu (LOCF^a) v placebem kontrolované klinické studii s dapagliflozinem v kombinaci s inzulinem (samotným nebo v kombinaci s přípravky snižujícími hladinu glukosy)

Parametr	Dapagliflozin 10 mg + inzulin¹ ± perorální přípravky snižující hladinu glukosy²	Placebo + inzulin¹ ± perorální přípravky snižující hladinu glukosy²
N^b	194	193
HbA1c (%)		
Výchozí hodnota (průměr)	8,58	8,46
Změna vs. výchozí hodnota ^c	-0,90	-0,30
Rozdíl vs. placebo ^c (95% CI)	-0,60* (-0,74; -0,45)	
Tělesná hmotnost (kg)		
Výchozí hodnota (průměr)	94,63	94,21
Změna vs. výchozí hodnota ^c	-1,67	0,02
Rozdíl vs. placebo ^c (95% CI)	-1,68* (-2,19; -1,18)	
Průměrná denní dávka inzulinu (IU)¹		
Výchozí hodnota (průměr)	77,96	73,96
Změna vs. výchozí hodnota ^c	-1,16	5,08
Rozdíl vs. placebo ^c (95% CI)	-6,23* (-8,84; -3,63)	
Subjekty s průměrným snížením denní dávky inzulinu alespoň o 10 % (%)	19,7**	11,0

^aLOCF: Poslední provedené sledování (před podáním nebo v době první titrace inzulinu směrem nahoru, pokud bylo třeba)

^bVšechny randomizované subjekty, kterým byla podána alespoň jedna dávka studijní léčby ve dvojité zaslepeném uspořádání v průběhu krátkodobé dvojité zaslepené části klinické studie

^cPrůměr nejmenších čtverců upravený na výchozí hodnotu a přítomnost léčivého přípravku snižujícího hladinu glukosy

*hodnota $p < 0,0001$ vs. placebo + inzulin ± léčivý přípravek snižující hladinu glukosy

**hodnota $p < 0,05$ vs. placebo + inzulin ± léčivý přípravek snižující hladinu glukosy

¹Režimy titrace inzulinu směrem nahoru (včetně krátkodobě účinného, středně dlouhodobě účinného a základního inzulinu) byly možné pouze tehdy, pokud subjekty splnily předem definovaná kritéria FPG.

²Na počátku bylo 50 % subjektů pouze na monoterapii inzulinem; 50 % bylo na 1 nebo 2 perorálních přípravcích snižujících hladinu glukosy v kombinaci s inzulinem: z této druhé skupiny bylo 80 % na samotném metforminu, 12 % na metforminu v kombinaci s deriváty sulfonylmočoviny a zbytek na jiných perorálních přípravcích snižujících hladinu glukosy.

Hladina plazmatické glukosy nalačno

Léčba dapagliflozinem 10 mg v monoterapii nebo po přidání k metforminu, glimepiridu, metforminu a derivátu sulfonylmočoviny, sitagliptinu (s metforminem nebo bez metforminu) nebo inzulinu vedla ke statisticky významnému snížení plazmatické glukosy nalačno (-1,90 až -1,20 mmol/l [-34,2 až -21,7 mg/100 ml] ve srovnání s placebem (-0,33 až 0,21 mmol/l [-6,0 až 3,8 mg/100 ml]). Tento účinek byl pozorován 1. týden a udržel se ve studiích trvajících 104 týdny.

Postprandiální hladina glukosy

Léčba dapagliflozinem 10 mg přidaným ke glimepiridu vedla ke statisticky významnému snížení hladiny glukosy 2 hodiny po jídle po 24 týdnech a účinek se udržel i po 48 týdnech.

Léčba dapagliflozinem 10 mg přidaným k sitagliptinu (s metforminem nebo bez metforminu) vedla po 24 týdnech ke snížení postprandiální hladiny glukosy 2 hodiny po jídle a byla trvalá i po 48 týdnech.

Tělesná hmotnost

Léčba dapagliflozinem 10 mg v monoterapii nebo jako přídavná léčba k metforminu, glimepiridu, metforminu a derivátu sulfonylmočoviny, sitagliptinu (s metforminem nebo bez metforminu) nebo insulinu vedla ke statisticky významnému snížení tělesné hmotnosti po 24 týdnech ($p < 0,0001$, Tabulky 4 a 5). Po 48 týdnech byl rozdíl mezi dapagliflozinem přidaným k sitagliptinu (s metforminem nebo bez metforminu) ve srovnání s placebem $-2,22$ kg. Tyto účinky byly trvalé v dlouhodobých studiích. Po 102 týdnech byl rozdíl pro dapagliflozin jako přídavná léčba k metforminu ve srovnání s placebem, resp. jako přídavná léčba k insulinu $-2,14$, resp. $-2,88$ kg.

Podávání dapagliflozinu jako přídavné léčby k metforminu ve studii non-inferiority s aktivní kontrolou vedlo k významnému snížení tělesné hmotnosti o $-4,65$ kg po 52 týdnech ve srovnání s glipizidem ($p < 0,0001$, Tabulka 3), které bylo trvalé po 104 a 208 týdnech ($-5,06$ kg, resp. $-4,38$ kg).

Ve 24týdenní klinické studii se 182 diabetiky za použití dvouenergetické rentgenové absorpciometrie (DXA) k hodnocení složení těla bylo u kombinace dapagliflozin 10 mg plus metformin ve srovnání s placebem plus metformin prokázáno snížení tělesné hmotnosti a hmotnosti tělesného tuku měřeného metodou DXA, spíše než ztráta svalové tkáně nebo ztráta tekutin. V podstudii za použití zobrazení magnetickou rezonancí vedla léčba přípravkem Forxiga plus metformin k číselnému snížení viscerální tukové tkáně ve srovnání s léčbou placebem plus metformin.

Krevní tlak

V předem specifikované celkové analýze 13 placebem kontrolovaných klinických studií vedla léčba dapagliflozinem 10 mg ve 24. týdnu ke změně systolického, resp. diastolického krevního tlaku ve srovnání s výchozí hodnotou o $-3,7$ mm Hg, resp. o $-1,8$ mm Hg vs. $-0,5$ mm Hg, resp. $-0,5$ mm Hg ve skupině, které bylo podáváno placebo. Podobný pokles byl pozorován po dobu až 104 týdnů.

Ve dvou 12týdenních, placebem kontrolovaných studiích bylo celkem 1062 pacientů s neadekvátně kontrolovaným diabetem typu 2 a hypertenzí (bez ohledu na prováděnou stabilní léčbu ACE inhibitory nebo blokátory receptoru pro angiotenzin v jedné studii a ACE inhibitory nebo blokátory receptoru pro angiotenzin plus jedno další antihypertenzivum v další studii) léčeno dapagliflozinem 10 mg nebo placebem. Léčba dapagliflozinem 10 mg plus obvyklá antidiabetická léčba vedla v týdnu 12 u obou studií ke zlepšení HbA1c a ke snížení systolického krevního tlaku korigovaného na placebo v průměru o 3,1, resp. 4,3 mmHg.

Kardiovaskulární bezpečnost

Byla provedena metaanalýza kardiovaskulárních příhod v klinickém programu. V klinickém programu mělo na počátku 34,4 % subjektů anamnézu kardiovaskulárního onemocnění (kromě hypertenze) a 67,9 % mělo hypertenzi. Kardiovaskulární příhody byly posuzovány nezávislou rozhodovací komisí. Primárním cílovým parametrem byla doba do výskytu první příhody definované jako: úmrtí z kardiovaskulárních příčin, cévní mozková příhoda, infarkt myokardu (IM) nebo hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris. U subjektů léčených dapagliflozinem se vyskytly primární epizody s frekvencí 1,62 % na pacienta za rok a ve skupině, které bylo podáváno placebo, s frekvencí 2,06 % na pacienta za rok. Poměr rizik při srovnání dapagliflozinu a komparátoru byl 0,79 (95% interval spolehlivosti [CI]: 0,58; 1,07), což ukazuje, že v této analýze není podávání přípravku Forxiga pacientům s diabetem 2. typu spojeno se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Úmrtí z kardiovaskulárních příčin, IM a cévní mozková příhoda byly pozorovány s poměrem rizik 0,77 (95% CI: 0,54; 1,10).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Středně těžká porucha funkce ledvin ($eGFR \geq 30$ až < 60 ml/min/1,73 m²)

Účinnost dapagliflozinu byla posuzována též zvláště v účelově navržené studii u diabetiků se středně těžkou poruchou funkce ledvin (252 subjektů s průměrnou hodnotou $eGFR$ 45 ml/min/1,73 m²).

Průměrná změna HbA1c ve 24. týdnu proti výchozí hodnotě při podávání dapagliflozinu 10 mg, resp. placebo byla -0,44 %, resp. -0,33 %.

Pacienti s bazální hodnotou HbA1c \geq 9 %

Podle předem specifikované analýzy subjektů s bazální hodnotou HbA1c \geq 9,0 % vedla léčba dapagliflozinem 10 mg v monoterapii ke statisticky významnému snížení HbA1c ve 24. týdnu (upravená průměrná změna proti výchozí hodnotě: - 2,04 %, resp. 0,19 % pro dapagliflozin 10 mg, resp. placebo) a jako přídatná léčba k metforminu (upravená průměrná změna proti výchozí hodnotě: - 1,32 %, resp. - 0,53 % pro dapagliflozin, resp. placebo).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem dapagliflozin u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě diabetu 2. typu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Dapagliflozin je po perorálním podání rychle a dobře absorbován. Maximální plazmatické koncentrace dapagliflozinu (c_{\max}) byly obvykle dosaženy v průběhu 2 hodin po podání na lačno. Geometrický průměr rovnovážných hodnot pro c_{\max} , resp. AUC_1 po podání dávky 10 mg dapagliflozinu jednou denně byl 158 ng/ml, resp. 628 ng.h/ml. Absolutní hodnota biologické dostupnosti po perorálním podání dávky 10 mg dapagliflozinu je 78 %. Podání s jídlem obsahujícím vysoký podíl tuků snížilo hodnotu c_{\max} dapagliflozinu až o 50 % a prodloužilo T_{\max} o přibližně 1 hodinu, ale neměl vliv na AUC ve srovnání s podáním na lačno. Tyto změny nejsou považovány za klinicky významné. Přípravek Forxiga lze tedy užívat s jídlem nebo bez jídla.

Distribuce

Dapagliflozin se z přibližně 91 % váže na bílkoviny. Vazba na bílkoviny není ovlivněna různými onemocněními (např. poškození ledvin nebo jater). Průměrná hodnota distribučního objemu dapagliflozinu v rovnovážném stavu je 118 litrů.

Biotransformace

Dapagliflozin je intenzivně metabolizován, především za vzniku dapagliflozin 3-O-glukuronidu, který je neaktivním metabolitem. Dapagliflozin 3-O-glukuronid nebo jiné metabolity nepřispívají ke snížení hladiny glukosy. Tvorba dapagliflozin 3-O-glukuronidu je zprostředkována UGT1A9, enzymu, který je přítomen v ledvinách a játrech. Metabolismus zprostředkovaný CYP představuje u lidí minoritní metabolickou cestu.

Eliminace

Průměrný plazmatický terminální poločas eliminace ($t_{1/2}$) po jednorázovém perorálním podání dapagliflozinu 10 mg zdravým subjektům byl 12,9 hodiny. Průměrná celková clearance dapagliflozinu po intravenózním podání byla 207 ml/min. Dapagliflozin a jeho metabolity jsou primárně eliminovány ledvinami a méně než 2 % se vyloučí jako nezměněný dapagliflozin. Po podání dávky 50 mg [14 C]-dapagliflozinu bylo nalezeno celkem 96 % dávky, 75 % v moči a 21 % ve stolici. Přibližně 15 % dávky ve stolici se vyloučilo jako mateřská látka.

Linearita

Expozice dapagliflozinu se proporcionálně zvyšuje se zvyšováním dávky v dávkovém rozmezí 0,1 až 500 mg a farmakokinetika se nemění po opakovaném podání denní dávky až po dobu 24 týdnů.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Subjekty s diabetem 2. typu a mírným, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin (stanoveným na podkladě plazmatické clearance iohexolu) měly v rovnovážném stavu (dapagliflozin 20 mg denně po dobu 7 dnů) vyšší expozici dapagliflozinu v průměru o 32 %, resp. 60 %, resp. 87 % než subjekty s diabetem 2. typu a normální funkcí ledvin. Vylučování glukosy ledvinami za 24 hodin

v rovnovážném stavu je velmi závislé na funkci ledvin a u subjektů s normální funkcí ledvin, resp. lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin se vyloučilo 85, 52, 18, resp. 11 g glukosy/den. Vliv hemodialýzy na expozici dapagliflozinu není znám.

Porucha funkce jater

U subjektů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída A a B) byla průměrná hodnota c_{max} , resp. AUC dapagliflozinu až o 12 %, resp. 36 % vyšší než u zdravých kontrolních subjektů. Tyto rozdíly nebyly považovány za klinicky významné. U subjektů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) byla průměrná hodnota c_{max} , resp. AUC dapagliflozinu až o 40 %, resp. 67 % vyšší než u zdravých kontrolních subjektů.

Starší pacienti (≥ 65 let)

Nebylo zjištěno klinicky významné zvýšení expozice dapagliflozinu pouze na základě věku až do 70 let. Lze však očekávat zvýšení expozice v důsledku snížení funkce ledvin v závislosti na věku. Ve věkové kategorii > 70 let není dostatek údajů k formulaci závěrů o expozici u těchto pacientů.

Pediatrická populace

U pediatrické populace nebyla farmakokinetika studována.

Pohlaví

Odhaduje se, že průměrná hodnota AUC_{ss} dapagliflozinu je u žen o 22 % vyšší než u mužů.

Rasa

Neexistují klinicky relevantní rozdíly v systémové expozici mezi bělochy, černochoy a asiaty.

Tělesná hmotnost

Bylo zjištěno, že expozice dapagliflozinu klesá se zvyšující se tělesnou hmotností. Z toho vyplývá, že pacienti s nízkou tělesnou hmotností mohou mít poněkud vyšší expozici dapagliflozinu a pacienti s velkou tělesnou hmotností poněkud nižší expozici. Rozdíly v expozici však nebyly považovány za klinicky významné.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Dapagliflozin nevyvolával ve dvouletých studiích na kancerogenitu v žádné hodnocené dávce tvorbu nádorů u myši ani u laboratorních potkanů.

Reprodukční a vývojová toxicita

Přímé podání dapagliflozinu odstaveným mladým laboratorním potkanům a nepřímá expozice v pokročilých stádiích březosti (období odpovídající 2. a 3. trimestru těhotenství u lidí s ohledem na vyzrálou ledvin) a laktace jsou každá zvlášť spojeny s vyšším výskytem a/nebo závažností dilatace ledvinných pánviček a ledvinných tubulů mláďat.

Ve studii toxicity u mláďat, pokud byl dapagliflozin podáván přímo mladým laboratorním potkanům od 21. do 90. postnatálního dne, byla dilatace ledvinných pánviček a tubulů hlášena u všech úrovní dávek; expozice mláďat u nejnižší testované dávky byla ≥ 15 krát vyšší než maximální doporučená dávka u lidí. Tyto nálezy byly spojeny s rostoucí hmotností ledvin a makroskopickým zvětšením ledvin v závislosti na podávané dávce a byly pozorovány u všech dávek. V průběhu přibližně 1měsíční zotavovací fáze nedošlo k úplnému obnovení stavu dilatovaných ledvinných pánviček a dilatovaných tubulů pozorovaných u mladých laboratorních potkanů.

V jiné studii zaměřené na prenatální a postnatální vývoj byly podávány dávky březím samicím od 6. gestačního dne až do 21. postnatálního dne a mláďata byla nepřímě exponována v děloze a v průběhu laktace. (Byla provedena doprovodná studie ke zhodnocení expozice dapagliflozinu mlékem a v průběhu březosti). U dospělých potomků léčených samic byl pozorován zvýšený výskyt nebo závažnost dilatace ledvinných pánviček po podávání nejvyšší testované dávky (expozice

dapagliflozinu u samic, resp. mláďat byla 1415krát, resp. 137krát vyšší než u lidí po podání maximální doporučené dávky). Další vývojová toxicita byla omezena na snížení hmotnosti mláďat závislé na podávané dávce a byla pozorována pouze u dávek ≥ 15 mg/kg/den (což představuje expozici mláďat, která ≥ 29 krát převyšuje hodnoty u lidí po podání maximální doporučené dávky). Toxicita u samic byla zřejmá pouze u nejvyšší testované dávky a omezená na přechodné snížení tělesné hmotnosti a spotřebu potravy. Dávková úroveň, kdy nebyl zaznamenán žádný nežádoucí účinek z pohledu vývojové toxicity (NOAEL), odpovídá opakované systémové expozici samic, která převyšuje přibližně 19krát hodnotu expozice u lidí po podání maximální doporučené dávky.

V dalších studiích na embryofetální vývoj u laboratorních potkanů a králíků byl dapagliflozin podáván v intervalech, které odpovídají hlavním obdobím organogeneze u obou druhů. U králíků nebyla u žádné testované dávky pozorována toxicita na mateřský organismus ani vývojová toxicita; nejvyšší testovaná dávka odpovídá opakované systémové expozici samic přibližně 1191krát převyšující maximální doporučenou dávku u lidí. U laboratorních potkanů nevykazoval dapagliflozin embryoletalitu ani teratogenitu při expozicích až 1441krát vyšších než maximální doporučená dávka u lidí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza (E460i)

Laktosa

Krospovidon (E1202)

Oxid křemičitý (E551)

Magnesium-stearát (E470b)

Potahová vrstva

Polyvinylalkohol (E1203)

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 3350

Mastek (E553b)

Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al blistr.

Velikost balení 14, 28 a 98 potahovaných tablet v neperforovaných kalendářních blistrech.

Velikost balení 30x1 a 90x1 potahovaná tableta v perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Forxiga 5 mg potahované tablety
EU/1/12/795/001 14 potahovaných tablet
EU/1/12/795/002 28 potahovaných tablet
EU/1/12/795/003 98 potahovaných tablet
EU/1/12/795/004 30 x 1 (jednodátlivá dávka) potahovaná tableta
EU/1/12/795/005 90 x 1 (jednotlivá dávka) potahovaná tableta

Forxiga 10 mg potahované tablety
EU/1/12/795/006 14 potahovaných tablet
EU/1/12/795/007 28 potahovaných tablet
EU/1/12/795/008 98 potahovaných tablet
EU/1/12/795/009 30 x 1 (jednodátlivá dávka) potahovaná tableta
EU/1/12/795/010 90 x 1 (jednotlivá dávka) potahovaná tableta

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

12.listopadu 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Německo

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK10 2NA
Velká Británie

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA 5 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Forxiga 5 mg potahované tablety
dapagliflozinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje dapagliflozinum propandiolum monohydricum odpovídající dapagliflozinum 5 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu. Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30x1 potahovaná tableta
90x1 potahovaná tableta
98 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje

Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/795/001 14 potahovaných tablet
EU/1/12/795/002 28 potahovaných tablet
EU/1/12/795/003 98 potahovaných tablet
EU/1/12/795/004 30 x 1 (jednotlivá dávka) potahovaná tableta
EU/1/12/795/005 90 x 1 (jednotlivá dávka) potahovaná tableta

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

forxiga 5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA 10 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Forxiga 10 mg potahované tablety
dapagliflozinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje dapagliflozinum propandiolum monohydricum odpovídající dapagliflozinum 10 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu. Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30x1 potahovaná tableta
90x1 potahovaná tableta
98 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje

Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/795/006 14 potahovaných tablet
EU/1/12/795/007 28 potahovaných tablet
EU/1/12/795/008 98 potahovaných tablet
EU/1/12/795/009 30 x 1 (jednotlivá dávka) potahovaná tableta
EU/1/12/795/010 90 x 1 (jednotlivá dávka) potahovaná tableta

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

forxiga 10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH

PERFOROVANÉ JEDNODÁVKOVÉ BLISTRY 5 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Forxiga 5 mg tablety
dapagliflozinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH

PERFOROVANÉ JEDNODÁVKOVÉ BLISTRY 10 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Forxiga 10 mg tablety
dapagliflozinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH

KALENDÁŘNÍ NEPERFOROVANÉ BLISTRY 5 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Forxiga 5 mg tablety
dapagliflozinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Pondělí Úterý Středa Čtvrtek Pátek Sobota Neděle

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH

KALENDÁŘNÍ NEPERFOROVANÉ BLISTRY 10 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Forxiga 10 mg tablety
dapagliflozinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Pondělí Úterý Středa Čtvrtek Pátek Sobota Neděle

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Forxiga 5 mg potahované tablety Forxiga 10 mg potahované tablety dapagliflozinum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, nebo lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Forxiga a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Forxiga užívat
3. Jak se přípravek Forxiga užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Forxiga uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Forxiga a k čemu se používá

Forxiga obsahuje léčivou látku dapagliflozin. Patří do skupiny léčivých látek označovaných jako “perorální antidiabetika”.

- Tyto léčivé přípravky se podávají ústy k léčbě diabetes mellitus (cukrovka)
- Tyto léčivé přípravky snižují množství cukru ve Vaší krvi.

Forxiga se používá k léčbě určitého druhu cukrovky zvaného diabetes mellitus 2. typu u dospělých pacientů (ve věku 18 let a starších). Diabetes mellitus 2. typu je druh cukrovky, která obvykle začíná ve starším věku. Pokud máte diabetes mellitus 2. typu, Vaše slinivka břišní nevytváří dostatek inzulínu nebo Vaše tělo není schopno vytvořený inzulín správně využít. To vede k vysokým hladinám cukru ve Vaší krvi. Přípravek Forxiga působí tak, že odstraňuje nadbytek cukru z Vašeho těla močí.

- Forxiga se používá, když nelze Vaši cukrovku kontrolovat jinými léčivými přípravky k léčbě cukrovky, dietou a pohybovou aktivitou.
- Váš lékař Vám může předepsat přípravek Forxiga samotný, pokud nesnášíte metformin, nebo spolu s jinými přípravky k léčbě cukrovky. Může to být další přípravek podávaný ústy a/nebo inzulín podávaný injekcí.

Je důležité, abyste stále dodržoval(a) následující rady ohledně diety a pohybové aktivity, které Vám dal Váš lékař, lékárník nebo zdravotní sestra.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Forxiga užívat

Neužívejte přípravek Forxiga:

- jestliže jste alergický(á) na léčivou látku nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Forxiga a v průběhu léčby se porad'te se svým lékařem nebo lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

- jestliže máte diabetes mellitus 1. typu – druh cukrovky, která obvykle začíná v mládí a kdy Vaše tělo nevytváří inzulín.
- jestliže u Vás dojde k rychlému úbytku tělesné hmotnosti, pocitu na zvracení nebo zvracení, bolí Vás břicho, máte nadměrnou žízeň, zrychleně a zhluboka dýcháte, jste zmateni, jste neobvykle ospalí nebo unavení, objeví se sladký pach Vašeho dechu, cítíte sladkou nebo kovovou chuť v ústech nebo pozorujete odlišný pach Vaší moče nebo potu, porad'te se ihned s Vaším lékařem nebo zajděte přímo do nejbližší nemocnice. Tyto příznaky mohou být známkami “diabetické ketoacidózy” – komplikace cukrovky v důsledku zvýšených hladin “ketolátek” ve Vaší krvi nebo moči, které se zjistí laboratorním vyšetřením. Riziko rozvoje diabetické ketoacidózy může být zvýšené při dlouhodobém hladovění, nadměrné konzumaci alkoholu, odvodnění organismu, náhlém snížení dávky inzulínu nebo zvýšené potřebě inzulínu v případě velkého chirurgického výkonu nebo vážném onemocnění.
- jestliže máte problémy s ledvinami – Váš lékař může chtít, abyste užíval(a) jiný přípravek.
- jestliže máte problémy s játry – Váš lékař Vám může předepsat nižší počáteční dávku.
- jestliže jste měl(a) závažné onemocnění srdce nebo cévní mozkovou příhodu.
- jestliže užíváte léky, které snižují Váš krevní tlak (antihypertenziva) a měl(a) jste nízký krevní tlak (hypotenzi). Další informace najdete v bodě “Další léčivé přípravky a přípravek Forxiga”.
- jestliže máte vysoké hladiny glukosy ve Vaší krvi, které mohou vést k dehydrataci Vašeho těla (ztratíte příliš mnoho tělesných tekutin). Možné příznaky při dehydrataci jsou uvedeny v úvodní části bodu 4 “Možné nežádoucí účinky”. Před zahájením léčby přípravkem Forxiga se zeptejte Vašeho lékaře, zda nemáte některý z těchto příznaků.
- jestliže se u Vás objeví pocit na zvracení, zvracení nebo máte horečku nebo nemůžete jíst či pít. Tyto příznaky mohou vyvolat dehydrataci. Váš lékař Vás může požádat, abyste přerušil(a) léčbu přípravkem Forxiga do doby, než se zotavíte a tím se předejde dehydrataci organismu.
- jestliže se Vám často vracejí infekce močových cest.
- jestliže je Vám 75 let nebo více, nemáte užívat přípravek Forxiga.
- jestliže užíváte jiný lék ke snižování hladiny krevního cukru s obsahem pioglitazonu, nemáte začít užívat přípravek Forxiga.
- jestliže máte zvýšené množství červených krvinek ve Vaší krvi zjištěné při kontrole krve.

Podobně jako u všech pacientů s diabetem je důležité i pro Vás pravidelně si kontrolovat stav chodidel a dodržovat další opatření ohledně péče o nohy, které Vám poradil Váš zdravotnický pracovník.

Pokud se výše uvedená omezení vztahují také na Vás (nebo si nejste jist(a)), porad'te se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou předtím, než začnete užívat přípravek Forxiga.

Funkce ledvin

Funkce Vašich ledvin má být zkontrolována před zahájením léčby a v průběhu léčby tímto přípravkem.

Glukosa v moči

V průběhu léčby tímto přípravkem budou výsledky vyšetření moči na cukr pozitivní, neboť to souvisí s tím, jak přípravek Forxiga působí.

Děti a dospívající

Nedoporučuje se podávat přípravek Forxiga dětem a dospívajícím ve věku do 18 let, neboť u těchto pacientů nebyl hodnocen.

Další léčivé přípravky a přípravek Forxiga

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Informujte svého lékaře zejména:

- jestliže užíváte léky, které se používají k odvodnění organismu (diuretika). Váš lékař může požadovat, abyste přestal(a) užívat přípravek Forxiga. Některé příznaky doprovázející ztrátu příliš mnoha tekutin z organismu jsou uvedeny v úvodní části bodu 4 „Možné nežádoucí účinky“.
- jestliže užíváte další léky, které snižují množství cukru ve Vaší krvi jako je inzulin nebo deriváty sulfonylmočoviny. Lékař Vám může snížit dávku těchto dalších léků, aby předešel tomu, že se hladina cukru ve Vaší krvi příliš sníží (hypoglykemie).

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete přípravek Forxiga užívat. Jakmile otěhotníte, měla byste přestat užívat tento přípravek, neboť podávání tohoto přípravku se nedoporučuje v průběhu 2. a 3. trimestru těhotenství. Poradte se se svým lékařem o tom, jak nejlépe kontrolovat hladinu cukru v krvi v průběhu těhotenství.

Pokud kojíte nebo byste chtěla kojít, poraďte se se svým lékařem ještě předtím, než začnete přípravek užívat. Neužívejte přípravek Forxiga v průběhu kojení. Není známo, zda léčivá látka přípravku přechází do mateřského mléka u lidí.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Forxiga nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit dopravní prostředky a schopnost obsluhovat stroje. Užívání tohoto přípravku s dalšími léky označovanými jako deriváty sulfonylmočoviny nebo s inzulinem může vést k tomu, že hladina cukru v krvi bude příliš nízká (hypoglykemie), což může vyvolat příznaky jako je třes, pocení a změny vidění, a může ovlivnit Vaši schopnost řídit dopravní prostředky či obsluhovat stroje. Neříďte ani neobsluhujte stroje nebo nástroje, pokud pociťujete při užívání přípravku Forxiga závrať.

Přípravek Forxiga obsahuje laktosu

Přípravek Forxiga obsahuje laktosu (mléčný cukr). Pokud Vám lékař řekl, že špatně snášíte některé cukry, poraďte se s lékařem dříve, než začnete užívat tento přípravek.

3. Jak se přípravek Forxiga užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Kolik tablet užívat

- Doporučená dávka je jedna 10 mg tableta jednou denně.
- Pokud máte problémy s játry, lékař může zahájit léčbu dávkou 5 mg.
- Váš lékař Vám předepíše dávku, která je pro Vás vhodná.

Užívání tohoto přípravku

- Tabletou spolkněte celou a zapijte polovinou sklenky vody.
- Tabletou můžete užít s jídlem nebo mimo jídlo.
- Tabletou můžete užít kdykoliv v průběhu dne. Snažte se užívat tabletu každý den ve stejnou denní dobu. To Vám pomůže, abyste nezapomínal(a).

Lékař Vám může předepsat přípravek Forxiga spolu s dalšími přípravky na snížení hladiny cukru v krvi. Mohou to být přípravky, které se užívají ústy nebo inzulin podávaný injekcí. Pamatujte na to, abyste užíval(a) i tyto další přípravky, jak Vám řekl lékař. Tím napomůžete k dosažení nejlepšího výsledku s ohledem na Vaše zdraví.

Dieta a pohybová aktivita

I v době, kdy budete užívat tento přípravek, budete ke kontrole cukrovky dodržovat dietní a pohybová doporučení. Je tedy důležité, abyste dodržoval(a) rady, které Vám dal ohledně diety a pohybové aktivity Váš lékař, lékárník nebo zdravotní sestra. Zvláště důležité je, abyste v průběhu léčby přípravkem Forxiga dodržoval(a) dietu určenou pro diabetiky ke kontrole tělesné hmotnosti.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Forxiga, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více tablet přípravku Forxiga než jste měl(a), informujte o tom svého lékaře nebo jděte přímo do nemocnice. Vezměte si balení přípravku s sebou.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Forxiga

Pokud jste zapomněl(a) užít tabletu, pak záleží na tom, kolik času zbývá do další pravidelné dávky.

- Pokud zbývá 12 hodin nebo více, užijte tabletu přípravku Forxiga hned, jakmile to zjistíte. Další dávku užijte již normálně v obvyklou denní dobu.
- Pokud zbývá méně než 12 hodin, vynechte zapomenutou dávku. Další dávku užijte již normálně v obvyklou denní dobu.
- Nezdvójnasobujte následující dávku přípravku Forxiga, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Forxiga

Nepřestávejte užívat přípravek Forxiga bez předchozí rady s lékařem. Pokud nebudete užívat tento přípravek, hladina cukru v krvi se může zvýšit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, nebo lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Přestaňte užívat přípravek Forxiga a navštivte svého lékaře co nejdříve, pokud si všimnete kteréhokoliv z následujících závažných nežádoucích účinků:

- ztráta příliš velkého množství tekutin z těla (dehydratace), pozorovaná méně často
Dále jsou uvedeny příznaky dehydratace:
 - velké sucho v ústech nebo pocit lepení jazyka na patro, pocit velké žízně
 - pocit velké ospalosti nebo únavy
 - vylučování velmi malého množství moči nebo žádná moč
 - zrychlený tep.

- Infekce močových cest, pozorované často
Dále jsou uvedeny příznaky závažné infekce močových cest:
 - horečka a/nebo zimnice
 - pocit pálení při močení
 - bolest v zádech nebo boku.

Pokud si všimnete krve v moči, byť se jedná o méně častý příznak, informujte o tom ihned svého lékaře.

Kontaktujte ihned svého lékaře nebo nejbližší nemocnici, pokud zaznamenáte následující nežádoucí účinky:

- diabetická ketoacidóza pozorovaná vzácně (může se objevit až u 1 pacienta z 1000)
Toto jsou známky diabetické ketoacidózy (viz též bod 2 Upozornění a opatření):
 - zvýšené hladiny „ketolátek“ ve Vaší moči nebo krvi
 - rychlý úbytek tělesné hmotnosti
 - pocit nucení na zvracení nebo zvracení

- bolest břicha
- velká žízeň
- zrychlené a hluboké dýchání
- zmatenost
- neobvyklá ospalost nebo únava
- sladký pach dechu, sladká nebo kovová chuť v ústech nebo změněný pach Vaší moče nebo potu

Tyto známky se mohou objevit bez ohledu na hladinu glukosy v krvi. Váš lékař může rozhodnout, že dočasně nebo trvale přeruší Vaši léčbu přípravkem Forxiga.

Kontaktujte svého lékaře co nejdříve, pokud si všimnete následujících nežádoucích účinků:

Velmi časté (mohou se objevit u více než 1 z 10 pacientů)

- nízká hladina cukru v krvi (hypoglykemie) – při užívání tohoto přípravku spolu s derivátem sulfonylmočoviny nebo inzulinem

Dále jsou uvedeny příznaky nízké hladiny cukru v krvi:

třes, pocení, pocit velké úzkosti, zrychlený tep
pocit hladu, bolest hlavy, změny vidění
změna nálady nebo pocit zmatenosti

Váš lékař Vám poradí, jak zvládnout nízkou hladinu cukru v krvi a co dělat v případě, že se objeví některý z příznaků uvedený výše.

Další nežádoucí účinky při užívání přípravku Forxiga:

Časté (mohou se objevit až u 1 z 10 pacientů)

- infekce pohlavních orgánů (moučnivka) penisu nebo pochvy (může se projevovat podrážděním, svěděním, neobvyklým výtokem nebo zápachem)
- bolest zad
- tvorba většího množství moči než obvykle nebo potřeba častějšího močení
- změny v množství cholesterolu nebo tuků ve Vaší krvi (v kontrolních testech)
- změny v množství červených krvinek ve Vaší krvi (v kontrolních testech)
- závrať

Méně časté (mohou se objevit až u 1 ze 100 pacientů)

- žízeň
- zácpa
- buzení v průběhu noci kvůli potřebě močení
- sucho v ústech
- úbytek tělesné hmotnosti
- změny laboratorních hodnot krevních testů (např. kreatinin nebo močovina)
- snížení funkce ledvin

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Forxiga uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru za „EXP“ a na krabičce za „Použitelné do:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Forxiga obsahuje

- Léčivou látkou je dapagliflozinum.

Jedna potahovaná tableta (tableta) Forxiga 5 mg obsahuje dapagliflozinum propandiolum monohydricum odpovídající dapagliflozinum 5 mg.

Jedna potahovaná tableta (tableta) Forxiga 10 mg obsahuje dapagliflozinum propandiolum monohydricum odpovídající dapagliflozinum 10 mg.

- Dalšími složkami jsou:
 - jádro tablety: mikrokrystalická celulóza (E460i), laktosa (viz bod 2 “Forxiga obsahuje laktosu”), krospovidon (E1202), oxid křemičitý (E551), magnesium-stearát (E470b).
 - potahová vrstva: polyvinylalkohol (E1203), oxid titaničitý (E171), makrogol 3350, mastek (E553b), žlutý oxid železitý (E172).

Jak přípravek Forxiga vypadá a co obsahuje toto balení

- Forxiga 5 mg potahované tablety jsou žluté, kulaté tablety o průměru 0,7 cm. Na jedné straně jsou označeny “5” a na druhé straně “1427”.
- Forxiga 10 mg potahované tablety jsou žluté tablety, tvaru diamantu o úhlopříčkách přibližně 1,1 x 0,8 cm. Na jedné straně jsou označeny “10” a na druhé straně “1428”.

Forxiga 5 mg potahované tablety a Forxiga 10 mg potahované tablety jsou dostupné v hliníkových blistrech o velikosti balení 14, 28 nebo 98 potahovaných tablet v neperforovaných kalendářních blistrech a jako 30x1 nebo 90x1 potahovaných tablet v perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

Výrobce

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Německo

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK10 2NA

Velká Británie

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA IV
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Inhibitory společného transportéru pro sodík a glukózu (SGLT2) se používají spolu s dietou a cvičením u pacientů s diabetem 2. typu, a to samostatně nebo v kombinaci s jinými antidiabetiky.

V březnu 2016 držitel rozhodnutí o registraci informoval agenturu EMA, že během probíhající studie kardiovaskulárních (KV) příhod s názvem CANVAS sponzorované držitelem rozhodnutí o registraci bylo zjištěno, že ve srovnání s placebem byl u pacientů užívajících kanagliflozin zaznamenán přibližně dvojnásobný nárůst amputací dolních končetin. Navíc z analýzy probíhající studie ledvinných funkcí CANVAS-R zahrnující podobnou populaci jako studie CANVAS vyplývá číselný nepoměr s ohledem na amputace.

V návaznosti na údaje předložené agentuře EMA nezávislý výbor pro sledování dat (IDMC) pro studie CANVAS a CANVAS-R, který má přístup ke všem odslepeným údajům o kardiovaskulárních výsledcích a bezpečnosti, doporučil, aby studie pokračovala, aby bylo přijato opatření k minimalizaci možného rizika a aby byli účastníci studie o tomto riziku adekvátně informováni.

Evropská komise (EK) dne 15. dubna 2016 zahájila postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004. Výbor PRAC byl vyzván, aby posoudil vliv léčivých přípravků obsahujících kanagliflozin na poměr přínosů a rizik, aby posoudil, zda se jedná o problematiku související s lékovou třídou a aby do 31. března 2017 vydal doporučení o tom, zda by měla být příslušná rozhodnutí o registraci ponechána, pozměněna, pozastavena nebo stažena a zda jsou nutná předběžná opatření k zajištění bezpečného a účinného používání těchto léčivých přípravků.

Dne 2. května 2016 bylo rozesláno přímé sdělení zdravotnickým pracovníkům s cílem informovat zdravotníky o tom, že v klinické studii kanagliflozinu byl zaznamenán dvojnásobně vyšší výskyt amputací dolních končetin (především prstů). Kromě toho byla zdůrazněna nutnost poučit pacienty o důležitosti běžné preventivní péče o nohy. Ve sdělení byli zdravotníci rovněž požádáni, aby zvážili přerušování léčby u pacientů, u kterých dojde k rozvoji příhody, jež předchází amputaci.

Kromě toho výbor PRAC dospěl k názoru, že nelze vyloučit účinek lékové třídy vzhledem k tomu, že všechny inhibitory SGLT2 mají stejný mechanismus účinku, že potenciální mechanismus vedoucí ke zvýšenému riziku amputace je neznámý a že základní příčinu specifickou pro léčivé přípravky obsahující pouze kanagliflozin nelze v tuto chvíli identifikovat. Proto Evropská komise požádala dne 6. července 2016 o rozšíření stávajícího postupu na všechny registrované přípravky třídy inhibitorů SGLT2.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

Po zvážení všech dostupných údajů byl výbor PRAC toho názoru, že přibývající údaje týkající se amputace ve studiích CANVAS a CANVAS-R potvrzují zvýšené riziko amputace v souvislosti s kanagliflozinem. Je nepravděpodobné, že rozdíl v riziku amputace zaznamenaný v souvislosti s kanagliflozinem ve srovnání s placebem je náhodným zjištěním. Výbor PRAC rovněž vzal v úvahu, že údaje o amputacích z klinických studií a po uvedení léčivých přípravků obsahujících dapagliflozin a empagliflozin na trh buď nejsou k dispozici ve stejném rozsahu jako u přípravků obsahujících kanagliflozin, nebo že byl sběr údajů souvisejících s těmito příhodami určitým způsobem omezený.

Výbor PRAC byl také toho názoru, že v současné době není možné s ohledem na riziko amputace stanovit základní příčinu pozorovaných odchylek, kterou by bylo možné přisoudit konkrétně léčivým přípravkům obsahujícím kanagliflozin, a nikoli dalším přípravkům ze stejné třídy. Všechny přípravky této třídy mají stejný mechanismus účinku a základní mechanismus specifický pro kanagliflozin nebyl potvrzen. Mechanismus účinku, jenž by umožnil pochopit, kteří pacienti jsou ohroženi, je tedy stále nejasný.

Výbor PRAC poznamenal, že zvýšené amputační riziko je zřejmé zatím pouze u kanagliflozinu, nicméně v současné době stále probíhá velká studie kardiovaskulárních výsledků (DECLARE) pro dapagliflozin a v dokončené rozsáhlé studii kardiovaskulárních výsledků (EMPA-REG) pro empagliflozin nebyly amputace systematicky zaznamenávány. Proto není v současné době možné určit, zda je zvýšené riziko amputací účinek třídy, či nikoliv.

Proto po zhodnocení veškerých předložených údajů a s ohledem na výše uvedené skutečnosti dospěl výbor PRAC k závěru, že poměr přínosů a rizik pro výše uvedené léčivé přípravky zůstává příznivý, nicméně změny v informaci o přípravku pro všechny registrované inhibitory SGLT2 ve smyslu uvedení informací o riziku amputací dolních končetin a uvedení dalších farmakovigilančních činností v RMP je nevyhnutelné. Studie CANVAS a CANVAS-R a studie CREDENCE a DECLARE budou podle plánu dokončeny v letech 2017, resp. 2020. Konečná analýza těchto studií po odslepení poskytne další informace o přínosu/riziku inhibitorů SGLT2, a to zejména riziku amputací dolních končetin.

Zdůvodnění doporučení výboru PRAC

Vzhledem k těmto důvodům:

- výbor PRAC zvažil postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 pro přípravky uvedené v příloze A;
- výbor PRAC vyhodnotil celkové údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci v souvislosti s rizikem amputace dolní končetiny u pacientů s diabetem mellitus 2. typu léčených inhibitory společného transportéru pro sodík a glukózu 2 (SGLT2);
- výbor PRAC dospěl k názoru, že dostupné údaje o amputaci ze studií CANVAS a CANVAS-R potvrzují, že léčba kanagliflozinem může přispívat ke zvýšenému riziku amputace dolní končetiny - zejména prstů;
- výbor PRAC byl také toho názoru, že mechanismus účinku umožňující pochopit, kteří pacienti jsou ohroženi, je stále nejasný;
- výbor PRAC dospěl k názoru, že v současné době není možné určit základní příčinu pozorovaných odchylek ohledně amputačního rizika, kterou by bylo možné přisoudit konkrétně léčivým přípravkům obsahujícím kanagliflozin, a nikoli dalším přípravkům ze stejné třídy;
- výbor PRAC poznamenal, že údaje o amputacích z klinických studií a dozoru po uvedení léčivých přípravků obsahujících dapagliflozin a empagliflozin na trh buď nejsou k dispozici ve stejném rozsahu jako u přípravků obsahujících kanagliflozin, nebo byl sběr údajů souvisejících s těmito příhodami určitým způsobem omezený;
- výbor PRAC tedy uvedl, že riziko může spočívat v možném účinku třídy;
- vzhledem k tomu, že kromě obecných rizikových faktorů amputace, které se na příhodách mohly podílet, nebyly identifikovány žádné specifické rizikové faktory, výbor PRAC doporučil v rámci obecných doporučení pro prevenci amputace poučit pacienty o běžné preventivní péči o nohy a udržování dostatečné hydratace;
- výbor PRAC byl tedy toho názoru, že riziko amputace dolní končetiny by mělo být zahrnuto do informací o přípravku pro všechny přípravky uvedené v příloze A s upozorněním pro zdravotníky a pacienty zdůrazňujícím běžnou preventivní péči o nohy. Upozornění týkající se kanagliflozinu obsahuje také informace, že u pacientů, u kterých dojde k rozvoji příhody, jež předchází amputaci, je možné zvážit přerušeni léčby. Do informace o přípravku pro kanagliflozin byly jako nežádoucí účinek přípravku rovněž zahrnuty amputace dolních končetin (především prstů);
- výbor PRAC měl rovněž za to, že dodatečné informace o případech amputací by měly být shromažďovány prostřednictvím příslušných formulářů záznamů (CRF) pro klinická hodnocení, navazujících dotazníků pro případy po uvedení přípravku na trh, využívání seznamů upřednostňovaných termínů společné terminologie MedDRA pro příhody předcházející amputaci, a příslušné meta-analýzy velkých studií, včetně studií kardiovaskulárních výsledků. Všechny plány řízení rizik by měly být odpovídajícím způsobem aktualizovány prostřednictvím vhodné variace, které mají být předloženy nejpozději do jednoho měsíce od rozhodnutí Evropské komise;

Výbor PRAC následně dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících inhibitory SGLT2 uvedených v příloze A zůstává příznivý, pokud budou provedeny odsouhlasené změny v informacích o přípravku a v plánech řízení rizik budou zohledněny další farmakovigilanční aktivity.

Výbor PRAC proto doporučil, že změna podmínek rozhodnutí o registraci pro výše uvedené léčivé přípravky uvedené v příloze A, jejichž příslušné body souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace jsou uvedeny v příloze III doporučení výboru PRAC, je opodstatněná.

Stanovisko výboru CHMP

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasí Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) s celkovými závěry a odůvodněním doporučení.

Celkový závěr

Výbor CHMP tudíž nadále považuje poměr přínosů a rizik pro přípravky Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance a Synjardy za příznivý pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny výše uvedené změny.

Výbor CHMP proto doporučuje změnu v registraci pro přípravky Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance a Synjardy.