

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Forxiga 5 mg filmom obalené tablety
Forxiga 10 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Forxiga 5 mg filmom obalené tablety

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

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá 5 mg tableta obsahuje 25 mg bezvodéj laktózy.

Forxiga 10 mg filmom obalené tablety

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

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá 10 mg tableta obsahuje 50 mg bezvodéj laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Forxiga 5 mg filmom obalené tablety

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

Forxiga 10 mg filmom obalené tablety

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Forxiga je indikovaná u dospelých pacientov vo veku 18 rokov a starších s diabetes mellitus typu 2 na zlepšenie kontroly glykémie ako:

Monoterapia

Keď samotná diéta a pohybová aktivita neposkytujú dostatočnú kontrolu glykémie u pacientov, u ktorých sa užívanie metformínu kvôli neznášanlivosti považuje za nevhodné.

Prídavná kombinovaná liečba

V kombinácii s inými liekmi znižujúcimi hladinu glukózy vrátane inzulínu, keď tieto spolu s diétou a pohybovou aktivitou neposkytujú dostatočnú kontrolu glykémie (pre dostupné údaje o rôznych kombináciách pozri časti 4.4, 4.5 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Monoterapia a prídavná kombinovaná liečba

Odporúčaná dávka je 10 mg dapagliflozínu jedenkrát denne v monoterapii a v prídavnej kombinovanej liečbe s inými liekmi znižujúcimi hladinu glukózy vrátane inzulínu. Ak sa dapagliflozín používa v kombinácii s inzulínom alebo antidiabetikom, ako je sulfonylurea, môže sa zväžiť nižšia dávka inzulínu alebo antidiabetika na zníženie rizika hypoglykémie (pozri časti 4.5 a 4.8).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Účinnosť dapagliflozínu závisí od funkcie obličiek a účinnosť je znížená u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek a pravdepodobne je nedostatočná u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek. Forxiga sa neodporúča používať u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek (pacienti s klírensom kreatinínu [CrCl] < 60 ml/min alebo odhadovanou glomerulárnou filtráciou [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m² pozri časti 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania.

Porucha funkcie pečene

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

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Všeobecne nie je odporúčaná žiadna úprava dávkovania v závislosti od veku. Má sa vziať do úvahy funkcia obličiek a riziko deplécie objemu (pozri časti 4.4 a 5.2). Liečba dapagliflozínom sa neodporúča začať u pacientov vo veku 75 rokov a starších vzhľadom na obmedzené terapeutické skúsenosti.

Pediatrická populácia

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

Spôsob podávania

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

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Forxiga sa nemá používať u pacientov s diabetes mellitus typu 1 alebo na liečbu diabetickej ketoacidózy.

Použitie u pacientov s poruchou funkcie obličiek

Účinnosť dapagliflozínu závisí od funkcie obličiek a účinnosť je znížená u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek a pravdepodobne je nedostatočná u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2). U jedincov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (pacienti

s CrCl < 60 ml/min alebo eGFR < 60 ml/min/1,73 m²), mal vyšší podiel pacientov liečených dapagliflozínom v porovnaní s placebom nežiaduce reakcie vo zvýšení kreatinínu, fosforu, parathormónu (PTH) a hypotenzii. Forxiga sa neodporúča používať u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek (pacienti s CrCl < 60 ml/min alebo eGFR < 60 ml/min/1,73 m²). Forxiga sa neskúmala u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl < 30 ml/min alebo eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) alebo s renálnym zlyhaním v terminálnom štádiu (end stage renal disease, ESRD).

Monitorovanie funkcie obličiek sa odporúča nasledovne:

- Pred začatím liečby dapagliflozínom a potom najmenej raz ročne (pozri časti 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2).
- Pred začatím súbežného užívania liekov, ktoré môžu znížiť funkciu obličiek a potom v pravidelných intervaloch.
- Pri funkcii obličiek približujúcej sa k stredne ťažkej poruche funkcie obličiek, najmenej 2 až 4 krát za rok. Ak funkcia obličiek klesne pod CrCl < 60 ml/min alebo eGFR < 60 ml/min/1,73 m², liečba dapagliflozínom sa má ukončiť.

Použitie u pacientov s poruchou funkcie pečene

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

Použitie u pacientov s rizikom deplécie objemu, hypotenziou a/alebo nerovnováhou elektrolytov

Vzhľadom k mechanizmu účinku, dapagliflozín zvyšuje diurézu spojenú s miernym poklesom krvného tlaku (pozri časť 5.1), ktorá môže byť výraznejšia u pacientov s veľmi vysokou koncentráciou glukózy v krvi.

Dapagliflozín sa neodporúča u pacientov užívajúcich slučkové diuretiká (pozri časť 4.5) alebo u pacientov s depléciou objemu, napr. z dôvodu akútneho ochorenia (ako je gastrointestinálne ochorenie).

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

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

Diabetická ketoacidóza

V klinickom skúšaní a po uvedení lieku na trh u pacientov liečených inhibítormi SGLT2, vrátane dapagliflozínu, boli hlásené zriedkavé prípady diabetickej ketoacidózy (DKA), vrátane život ohrozujúcich prípadov. V mnohých prípadoch bol prejav tohto stavu atypický s len mierne zvýšenými hodnotami glukózy v krvi, do 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie je známe, či sa DKA vyskytuje s vyššou pravdepodobnosťou pri vyšších dávkach dapagliflozínu.

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

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

Liečba sa má prerušiť u pacientov hospitalizovaných kvôli závažným chirurgickým zákrokov alebo akútnym závažným ochoreniam. V oboch prípadoch je možné liečbu dapagliflozínom obnoviť po stabilizovaní stavu pacienta.

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

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

Obnovenie liečby inhibítormi SGLT2 u pacientov s anamnézou DKA počas liečby inhibítormi SGLT2 sa neodporúča, s výnimkou prípadov, keď bol identifikovaný a vyriešený iný jednoznačný spúšťačiaci faktor DKA.

Bezpečnosť a účinnosť dapagliflozínu u pacientov s diabetom typu 1 sa nestanovili a dapagliflozín sa nemá používať na liečbu pacientov s diabetom typu 1. Obmedzené údaje z klinických skúšaní naznačujú, že DKA sa vyskytuje často u pacientov s diabetom typu 1 liečených inhibítormi SGLT2.

Infekcie močových ciest

V združenej analýze placebom kontrolovaných skúšaní v trvaní až 24 týždňov bol výskyt infekcií močových ciest hlásený častejšie v skupine s dapagliflozínom 10 mg v porovnaní s placebom (pozri časť 4.8). Pyelonefritída bola menej častá a vyskytla sa v rovnakej frekvencii ako u kontroly. Vylučovanie glukózy močom môže súvisieť so zvýšeným rizikom infekcie močových ciest; preto sa má počas liečby pyelonefritídy alebo urosepsy zvážiť dočasné prerušenie liečby dapagliflozínom.

Starší pacienti (> 65 rokov)

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

U jedincov ≥ 65 rokov mala väčšina jedincov liečených dapagliflozínom nežiaduce reakcie súvisiace s poruchou funkcie obličiek alebo zlyhaním v porovnaní so skupinou s placebom. Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou súvisiacou s funkciou obličiek boli zvýšené hodnoty kreatinínu v sére, z ktorých väčšina bola prechodná a reverzibilná (pozri časť 4.8).

Starší pacienti môžu mať zvýšené riziko vzniku deplécie objemu a je u nich väčšia pravdepodobnosť, že budú liečení diuretikami. U jedincov vo veku ≥ 65 rokov mal vyšší podiel pacientov liečených dapagliflozínom nežiaduce reakcie spojené s depléciou objemu (pozri časť 4.8).

Terapeutická skúsenosť u pacientov vo veku 75 rokov a starších je obmedzená. Začatie liečby s dapagliflozínom sa v tejto populácii neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

Zlyhanie srdca

Skúsenosti s použitím u pacientov so zlyhaním srdca triedy I-II podľa klasifikácie New York Heart Association (NYHA) sú obmedzené a nie sú žiadne skúsenosti z klinických skúšaní s dapagliflozínom u pacientov so zlyhaním srdca triedy III-IV podľa klasifikácie NYHA.

Použitie u pacientov liečených pioglitazónom

Aj keď príčinná súvislosť medzi dapagliflozínom a rakovinou močového mechúra je nepravdepodobná (pozri časti 4.8 a 5.3), ako preventívne opatrenie sa dapagliflozín neodporúča na

použitie u pacientov súbežne liečených pioglitazónom. Dostupné epidemiologické údaje pre pioglitazón naznačujú mierne zvýšené riziko rakoviny močového mechúra u diabetikov liečených pioglitazónom.

Zvýšený hematokrit

Pri liečbe s dapagliflozínom sa pozoroval nárast hematokritu (pozri časť 4.8), preto opatrnosť u pacientov s už zvýšeným hematokritom je oprávnená.

Amputácie dolných končatín

V prebiehajúcich dlhodobých klinických štúdiách s iným inhibítorom SGLT2 sa pozoroval zvýšený počet prípadov amputácie dolných končatín (hlavne prstov). Nie je známe, či sa jedná o skupinový účinok. Rovnako ako u všetkých diabetických pacientov je dôležité odporučiť pacientom pravidelnú preventívnu starostlivosť o chodidlá.

Kombinácie, ktoré sa nesledovali

Dapagliflozín v kombinácii s analógmi glukagónu podobného peptidu-1 (GLP-1) sa nesledoval.

Laboratórne vyšetrenie moču

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

Laktóza

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

Diuretiká

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

Inzulín a antidiabetiká

Inzulín a antidiabetiká, ako sú deriváty sulfonylurey spôsobujú hypoglykémiu. Preto sa môže vyžadovať nižšia dávka inzulínu alebo antidiabetík, aby sa znížilo riziko hypoglykémie pri použití v kombinácii s dapagliflozínom (pozri časti 4.2 a 4.8).

Farmakokinetické interakcie

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

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

Účinok iných liekov na dapagliflozín

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

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

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

Účinok dapagliflozínu na iné lieky

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

Ďalšie interakcie

Vplyv fajčenia, stravy, rastlinných produktov a užívania alkoholu na farmakokinetiku dapagliflozínu sa nesledoval.

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

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

Pediatrická populácia

Interakčné skúšania sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Ak sa zistí gravidita, liečba dapagliflozínom sa má ukončiť.

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

V združenej vopred špecifikovanej analýze 13 placebom kontrolovaných skúšaní bolo 2 360 jedincov liečených dapaglifozínom 10 mg a 2 295 pacientov dostávalo placebo.

Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou bola hypoglykémia, ktorá závisela od typu použitej základnej liečby v každej štúdií. Frekvencia drobných epizód hypoglykémie bola vo všetkých skupinách podobná, vrátane placeba, s výnimkou štúdií s pridaním sulfonylurey (SU) a pridaním inzulínovej liečby. Kombinovaná terapia so sulfonylureou a pridaním inzulínu mala vyššiu frekvenciu hypoglykémie (pozri *Hypoglykémia* nižšie).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli zistené v placebom kontrolovaných klinických skúšaní. Pre žiadnu sa nezistila súvislosť s dávkou. Nežiaduce reakcie uvedené nižšie sú klasifikované podľa frekvencie a tried orgánových systémov (system organ class, SOC). Kategórie frekvencií sú definované podľa nasledovných pravidiel: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie v placebom kontrolovaných skúšaní^a

Triedy orgánových systémov	Veľmi časté	Časté [*]	Menej časté ^{**}	Zriedkavé
<i>Infekcie a nákazy</i>		Vulvovaginitída, balanitída a súvisiace genitálne infekcie ^{*,b,c} Infekcia močových ciest ^{*,b,d}	Plesňová infekcia ^{**}	
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	Hypoglykémia (keď sa použil so SU alebo inzulínom) ^b		Deplécia objemu ^{b,e} Smäd ^{**}	Diabetická ketoacidóza ⁱ
<i>Poruchy nervového systému</i>		Závrat		
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>			Zápcha ^{**} Sucho v ústach ^{**}	
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>		Bolesť chrbta [*]		
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>		Dyzúria Polyúria ^{*,f}	Noktúria ^{**} Porucha funkcie obličiek ^{**,b}	
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>			Vulvovaginálny pruritus ^{**} Genitálny pruritus ^{**}	
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>		Zvýšenie hematokritu ^g Zníženie renálneho klírensu kreatinínu ^b Dyslipidémia ^h	Zvýšenie kreatinínu v krvi ^{**,b} Zvýšenie močoviny v krvi ^{**} Zníženie hmotnosti ^{**,i}	

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

^bĎalšie informácie pozri v súvisiacich odsekoch nižšie.

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

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

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

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

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

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

ⁱ pozri časť 4.4

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

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

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Hypoglykémia

Frekvencia výskytu hypoglykémie závisela od typu základnej liečby použitej v každom skúšaní.

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

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

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

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

Deplécia objemu

Reakcie súvisiace s depléciou objemu (vrátane hlásení dehydratácie, hypovolémie alebo hypotenzie) boli hlásené u 1,1 % jedincov užívajúcich dapagliflozín 10 mg a u 0,7 % jedincov užívajúcich placebo; závažné reakcie sa vyskytli u < 0,2 % jedincov a ich výskyt pri použití dapagliflozínu 10 mg a placebo bol vyrovnaný (pozri časť 4.4).

Vulvovaginitída, balanitída a súvisiace genitálne infekcie

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

Infekcie močových ciest

Infekcie močových ciest boli častejšie hlásené u dapagliflozínu 10 mg v porovnaní s placebom (4,7 % oproti 3,5 % v uvedenom poradí; pozri časť 4.4). Väčšina infekcií bola mierna až stredná a jedinci odpovedali na začiatočnú štandardnú liečbu a zriedkavo viedli k ukončeniu liečby dapagliflozínom. Tieto infekcie boli častejšie u žien a u jedincov s infekciami v anamnéze bola pravdepodobnosť rekurentných infekcií väčšia.

Zvýšený kreatinín

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

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

Parathormón (PTH)

Pozorovalo sa malé zvýšenie hladiny PTH v sére s väčším zvýšením u jedincov s vyššou základnou koncentráciou PTH. Meranie kostnej denzity u pacientov s normálnou alebo miernou poruchou funkcie obličiek nepreukázalo úbytok kostnej hmoty počas liečby po dobu dvoch rokov.

Malignity

Počas klinických skúšaní celkový podiel jedincov s malígnymi alebo nešpecifikovanými nádormi bol podobný u liečených dapagliflozínom (1,50 %) ako u liečených placebom/komparátorom (1,50 %), a údaje u zvierat nenaznačujú karcinogenitu alebo mutagenitu (pozri časť 5.3). Pri zvažovaní prípadov vyskytujúcich sa nádorov v rôznych orgánových systémoch, bolo relatívne riziko spojené s dapagliflozínom viac ako 1 u niektorých typov nádorov (močový mechúr, prostata, prsník) a menej ako 1 pre iné (napr. krv a lymfatický, ovariálny, renálny trakt), ktoré nie sú výsledkom v celkovom zvýšení rizika nádorov spojených s dapagliflozínom. Zvýšenie/zníženie rizika nebolo štatisticky významné v žiadnom z orgánových systémov. Vzhľadom na nedostatok nálezov nádorov v neklinických štúdiách, rovnako ako krátka latencia medzi prvou expozíciou lieku a diagnostikou nádoru, je považovaná príčinná súvislosť za nepravdepodobnú. Musí sa zvažovať s opatrnosťou vzhľadom na numerickú nerovnováhu nádorov prsníka, močového mechúra a prostaty, toto bude ďalej skúmané v postmarketingových štúdiách.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

U jedincov vo veku ≥ 65 rokov sa hlásili nežiaduce reakcie súvisiace s poškodením funkcie obličiek alebo zlyhaním obličiek u 7,7 % jedincov liečených dapagliflozínom a u 3,8 % jedincov liečených s placebom (pozri časť 4.4). Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou súvisiacou s funkciou obličiek bolo zvýšenie kreatinínu v sére. Väčšina týchto reakcií bola prechodná a reverzibilná. U jedincov vo veku ≥ 65 rokov boli nežiaduce reakcie deplécie objemu, najčastejšie hlásené ako hypotenzia sa zaznamenali u 1,7 % dapagliflozínom liečených jedincov a u 0,8 % placebom liečených jedincov (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká. [Iné antidiabetiká s výnimkou inzulínov](#), ATC kód: A10BX09

Mechanizmus účinku

Dapagliflozín je vysoko účinným (K_i : 0,55 nM), selektívnym a reverzibilným inhibítorom sodíko-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2).

SGLT2 je selektívne exprimovaný v obličkách bez expresie zisťovanej vo viac ako 70 ďalších tkanivách vrátane pečene, kostrových svalov, tukového tkaniva, prsníka, močového mechúra a mozgu. SGLT2 je hlavným transportérom zodpovedným za reabsorpciu glukózy z glomerulárneho filtrátu späť do krvného obehu. Napriek prítomnosti hyperglykémie pri diabete 2. typu reabsorpcia prefiltrovanej glukózy pokračuje ďalej. Dapagliflozín zlepšuje hladinu glukózy v plazme nalačno aj po jedle znížením reabsorpcie glukózy obličkami, čo vedie k vylučovaniu glukózy močom. Toto vylučovanie glukózy (glykozúria) je pozorované po prvej dávke, pretrváva počas 24 hodinového intervalu dávkovania a udržiava sa počas trvania liečby. Množstvo glukózy odstránenej obličkami prostredníctvom tohto spôsobu účinku závisí od koncentrácie glukózy v krvi a od GFR. V odpovedi na hypoglykémiu dapagliflozín nezhoršuje normálnu endogénnu tvorbu glukózy. Dapagliflozín pôsobí nezávisle od sekrécie a účinku inzulínu. V klinických skúšaníach s Forxigou sa pozorovalo zlepšenie funkcie beta buniek hodnotením pomocou modelu homeostázy (Homeostasis Model Assessment- β , HOMA- β).

Vylučovanie glukózy močom (glykuréza) navodené dapagliflozínom súvisí s kalorickou stratou a so znížením hmotnosti. Inhibícia glukózy a kontrastu sodíka dapagliflozínom je spojená s miernou diurézou a prechodnou natriurézou.

Dapagliflozín neinhibuje iné transportéry dôležité pre transport glukózy do periférnych tkanív a je > 1400 -násobne selektívnejší pre SGLT2 ako pre SGLT1, hlavný transportér v čreve zodpovedný za absorpciu glukózy.

Farmakodynamické účinky

Po podaní dapagliflozínu sa u zdravých jedincov a u jedincov s diabetes mellitus typu 2 zaznamenalo zvýšené množstvo glukózy v moči. Pri dávke dapagliflozínu 10 mg denne počas 12 týždňov u jedincov s diabetes mellitus typu 2 sa močom vylúčilo približne 70 g glukózy (čo zodpovedá

280 kcal/deň). Sledovalo sa trvalé vylučovanie glukózy u pacientov s diabetes mellitus typu 2, ktorým sa podával dapagliflozín 10 mg/deň až 2 roky.

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

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti Forxigy sa vykonalo trinásť dvojito zaslepených, randomizovaných, kontrolovaných klinických skúšaní u 6 362 jedincov s diabetom typu 2; 4 273 jedincov v týchto skúšaní bolo liečených dapagliflozínom. Dĺžka liečby bola v dvanástich skúšaní 24 týždňov, v 8 skúšaní s dlhodobým rozšírením bola v rozmedzí od 24 do 80 týždňov (až do celkového trvania skúšania 104 týždňov) a v jednom skúšaní bola 52 týždňov s dlhodobým rozšírením 52 a 104 týždňov (celkové trvanie skúšania 208 týždňov). Priemerná dĺžka liečby diabetu bola v rozmedzí od 1,4 do 16,9 rokov. Päťdesiatdva percent (52 %) malo miernu poruchu funkcie obličiek a 11 % malo stredne ťažkú poruchu funkcie obličiek. Päťdesiatjeden percent (51 %) jedincov boli muži, 84 % belosi, 9 % aziati, 3 % černosi a 4 % príslušníci iných rás. Osemdesiat percent (80 %) jedincov malo index telesnej hmotnosti (BMI) ≥ 27 . Okrem toho sa uskutočnili dve 12-týždňové, placebom kontrolované štúdie u pacientov s nedostatočne kontrolovaným diabetom 2. typu a hypertenziou.

Kontrola glykémie

Monoterapia

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

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

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

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

Rozdiel oproti placebo ^c (95 % IS)	-0,97 (-2,20; -0,25)
--	-------------------------

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

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

^cPriemer najmenších štvorcov upravený podľa východiskovej hodnoty

*p-hodnota < 0,0001 oproti placebo

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

Kombinovaná liečba

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

Tabuľka 3. Výsledky z 52. týždňa (LOCF^a) aktívne kontrolovaného skúšania porovnávajúceho dapagliflozín s glipizidom v prídavnej liečbe k metformínu

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

^aLOCF: Analýza, ktorá používa posledné hodnotenie v štúdiu

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

^cPriemer najmenších štvorcov upravený podľa východiskovej hodnoty

^dEkvivalentný s kombináciou glipizid + metformín

*p-hodnota < 0,0001

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

Pokles HbA1c zaznamenaný v 24. týždni zostal zachovaný v skúšaniach prídavnej kombinovanej liečby (glimepirid a inzulín) s údajmi zo 48. týždňa (glimepirid) a s údajmi až do 104. týždňa (inzulín). V 48. týždni, keď sa pridala sitagliptínu (s metformínom alebo bez metformínu) priemerná zmena upravená podľa východiskovej hodnoty pre dapagliflozín 10 mg a placebo bola -0,30 % a 0,38 %, v uvedenom poradí. V prípade skúšania prídavnej liečby k metformínu sa pokles HbA1c zachoval do 102. týždňa (priemerná zmena upravená podľa východiskovej hodnoty -0,78 % pre 10 mg

a 0,02 % pre placebo). V 104. týždni pre inzulín (s alebo bez pridania ďalších perorálnych liekov na zníženie glukózy) bol pokles HbA1c -0,71 % a -0,06 % upravená priemerná zmena od východiskových hodnôt pre dapagliflozín 10 mg a placebo, v uvedenom poradí. Po 48 a 104 týždňoch zostala dávka inzulínu s priemernou dávkou 76 IU/deň stabilná v porovnaní s východiskovou hodnotou u jedincov liečených dapagliflozínom 10 mg. V skupine s placebom došlo k zvýšeniu priemeru 10,5 IU/deň a 18,3 IU/deň od východiskovej hodnoty (stredná priemerná dávka 84 a 92 IU/deň) po 48 a 104 týždňoch, v uvedenom poradí. V 104. týždni bol podiel jedincov, ktorí zostali v štúdiu 72,4 % pre skupinu liečených dapagliflozínom 10 mg a 54,8 % pre skupinu s placebom.

Tabuľka 4. Výsledky 24-týždňového (LOCF^a) placebom kontrolovaného skúšania dapagliflozínu v prídavnej kombinovanej liečbe s metformínom alebo sitagliptínom (s metformínom alebo bez metformínu)

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

¹Metformín ≥ 1 500 mg/deň

²sitagliptín 100 mg/deň

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

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

^cPriemer najmenších štvorcov upravený podľa východiskovej hodnoty

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

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

Tabuľka 5. Výsledky 24-týždňového placebom kontrolovaného skúšania dapagliflozínu v prídavnej kombinovanej liečbe so sulfonylureou (glimepirid) alebo metformín a sulfonylurea

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

¹glimepirid 4 mg/deň

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

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

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

^cPriemer najmenších štvorcov upravený podľa východiskovej hodnoty

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

^eLRM: Analýza longitudinálnych opakovaných meraní

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

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

Ukazovateľ	Dapagliflozín 10 mg + inzulín	Placebo + inzulín
	± perorálne antidiabetiká ²	± perorálne antidiabetiká ²
N^b	194	193
HbA1c (%)		
Východisková hodnota (priemer)	8,58	8,46
Zmena od východiskovej hodnoty ^c	-0,90	-0,30
Rozdiel oproti placebu ^c (95 % IS)	(-0,60*, -0,45)	

Ukazovateľ	Dapagliflozín 10 mg + inzulín ± perorálne antidiabetiká²	Placebo + inzulín ± perorálne antidiabetiká²
Telesná hmotnosť (kg)		
Východisková hodnota (priemer)	94,63	94,21
Zmena od východiskovej hodnoty ^c	-1,67	0,02
Rozdiel oproti placebo ^c (95 % IS)	-1,68* (-2,19; -1,18)	
Priemerná denná dávka inzulínu (IU)¹		
Východisková dávka (priemer)	77,96	73,96
Zmena od východiskovej dávky ^c	-1,16	5,08
Rozdiel oproti placebo ^c (95 % IS)	-6,23* (-8,84; -3,63)	
Pacienti s priemerným znížením dennej dávky inzulínu najmenej o 10 % (%)	19,7**	11,0

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

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

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

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

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

¹Titračia režimov inzulínu nahor (vrátane krátkodobo pôsobiaceho inzulínu, strednodobo pôsobiaceho inzulínu a bazálneho inzulínu) bola povolená iba v prípade, keď jedinci spĺňali stanovené kritéria pre koncentráciu glukózy v plazme nalačno.

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

Koncentrácia glukózy v plazme nalačno

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

Glykémia po jedle

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

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

Telesná hmotnosť

Dapagliflozín 10 mg v prídavnej liečbe k metformínu, glimepiridu, metformínu a sulfonyleurey, sitagliptínu (s metformínom alebo bez metformínu) alebo inzulínu sa prejavil štatisticky významným poklesom hmotnosti po 24 týždňoch (p < 0,0001, Tabuľky 4 a 5). V dlhšie trvajúcich skúškach boli tieto účinky trvalé. Po 48 týždňoch rozdiel pre dapagliflozín po pridaní ku sitagliptínu

(s metformínom alebo bez metformínu) bol v porovnaní s placebom -2,22 kg. Po 102 týždňoch, rozdiel pre dapagliflozín po pridaní k metformínu v porovnaní s placebom alebo po pridaní k inzulínu bol v porovnaní s placebom -2,14 a -2,88 kg, v uvedenom poradí.

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

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

Krvný tlak

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

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

Kardiovaskulárna bezpečnosť

Vykonala sa metaanalýza kardiovaskulárnych príhod v klinickom programe. V klinickom programe malo na začiatku 34,4 % jedincov kardiovaskulárne ochorenie (okrem hypertenzie) v anamnéze a 67,9 % malo hypertenziu. Kardiovaskulárne príhody boli posudzované nezávislou posudzovacou komisiou. Primárnym koncovým ukazovateľom bol čas do výskytu prvej z nasledovných udalostí: kardiovaskulárna smrť, mozgová príhoda, infarkt myokardu (IM) alebo hospitalizácia kvôli nestabilnej angine pectoris. Výskyt primárnych epizód bol 1,62 %/pacientorokov u jedincov liečených dapagliflozínom a 2,06 %/pacientorokov u jedincov liečených komparátorom. Hazard ratio pri porovnávaní dapagliflozínu s komparátorom bol 0,79 (95 % interval spoľahlivosti [IS]: 0,58; 1,07), čo ukazuje v tejto analýze, že liečba Forxigou nie je spojená so zvýšením kardiovaskulárneho rizika u pacientov s diabetes mellitus typu 2. Kardiovaskulárna smrť, IM a cievna mozgová príhoda sa pozorovali s hazard ratio 0,77 (95 % IS: 0,54; 1,10).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Stredne ťažká porucha funkcie obličiek (eGFR ≥ 30 až < 60 ml/min/1,73 m²)

Účinnosť dapagliflozínu sa hodnotila zvlášť v štúdií zameranej na diabetikov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (252 pacientov s priemerným eGFR 45 ml/min/1,73 m²). Priemerná zmena od východiskovej hodnoty HbA1c po 24 týždňoch bola -0,44 % a -0,32 % pre dapagliflozín 10 mg a placebo, v uvedenom poradí.

Pacienti s východiskovou hodnotou HbA1c ≥ 9 %

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

Pediatriká populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre dapagliflozín u jednej alebo viacerých vekových podskupín u detí a dospelých na liečbu diabetu typu 2 (pozri časť 4.2 pre informáciu o pediatrickom použití).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

Eliminácia

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

Linearita

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

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

V rovnovážnom stave (20 mg dapagliflozínu jedenkrát denne počas 7 dní) bola priemerná systémová expozícia dapagliflozínu u pacientov s diabetes mellitus typu 2 a miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (určené meraním plazmatického klírens iohexolu) o 32 %, 60 % a 87 % vyššia ako u pacientov s diabetes mellitus typu 2 s normálnou funkciou obličiek. 24-hodinové vylučovanie glukózy močom v rovnovážnom stave značne záviselo od funkcie obličiek a u jedincov s diabetes mellitus typu 2 s normálnou funkciou obličiek sa vylúčilo 85 g glukózy/deň, u jedincov s miernou poruchou funkcie obličiek 52 g/deň, so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek 18 g/deň a s ťažkým poškodením funkcie obličiek 11 g/deň. Vplyv hemodialýzy na expozíciu dapagliflozínu nie je známy.

Porucha funkcie pečene

U jedincov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou pečene (Child-Pughova trieda A a B) boli priemerné hodnoty dapagliflozínu C_{max} o 12 % a AUC o 36 % vyššie ako u zdravých jedincov

párových kontrol. Tieto rozdiely sa nepovažujú za klinicky významné. U jedincov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pughova trieda C) boli priemerné hodnoty dapagliflozín C_{\max} o 40 % a AUC o 67 % vyššie ako u zdravých pacientov párových kontrol.

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

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

Pediatrická populácia

Farmakokinetika sa u detí a dospievajúcich nesledovala.

Pohlavie

Priemerná AUC_{ss} u žien bola odhadnutá o 22 % vyššia ako u mužov.

Rasová príslušnosť

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

Telesná hmotnosť

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Reprodukčná toxicita a toxicita vývinu

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

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

V separátnom skúšaní prenatálneho a postnatálneho vývoja sa dapagliflozín podával brezivým samiciam potkanov od gestačného dňa 6 po postnatálny deň 21 a mláďatá boli lieku nepriamo vystavené *in utero* a počas laktácie. (Vykonalo sa satelitné skúšanie na stanovenie expozície dapagliflozínu v mlieku a u mláďat). Zistil sa zvýšený výskyt alebo závažnosť dilatácie obličkovej panvičky u dospelých potomkov liečených samíc, hoci iba pri najvyšších testovaných dávkach (expozície pre samice-matky predstavovali 1415-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí a pre mláďatá 137-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí). Ďalšia vývinová toxicita bola obmedzená na zníženie telesnej hmotnosti mláďat v závislosti od dávky a pozorovala sa iba pri dávkach ≥ 15 mg/kg/deň (expozícia mláďat ≥ 29 násobne vyššia ako hodnoty u ľudí pri maximálnych odporúčaných dávkach). Toxicita pre brezivé samice bola zrejma iba pri najvyšších testovaných dávkach a bola obmedzená na prechodné zníženie telesnej hmotnosti a spotrebu potravy pri danej dávke. Hladina, pri ktorej nebol pozorovaný žiadny nežiaduci účinok (NOAEL) na vývinovú toxicitu,

najnižšia testovaná dávka, súvisí so systémovou expozíciou brezivých samíc mnohonásobnej dávke, ktorá je približne 19-násobkom hodnoty u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke.

V ďalších skúšaní zameraných na embryofetálny vývin potkanov a králikov sa dapagliflozín podával v obdobiach predstavujúcich hlavné obdobia organogenézy u každého z druhov. Pri žiadnej testovanej dávke sa nezistila toxicita pre brezivé samice králikov ani toxicita ovplyvňujúca vývin králikov; najvyššia testovaná dávka súvisí so systémovou expozíciou pri približne 1191-násobku maximálnej odporúčanej dávky u ľudí. U potkanov dapagliflozín nevykazoval ani embryoletálny ani teratogénny účinok pri expozícii do 1441-násobku maximálnej odporúčanej dávky u ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Mikrokryštalická celulóza (E460i)
Bezvodá laktóza
Krospovidón (E1202)
Oxid kremičitý (E551)
Magnéziumstearát (E470b)

Filmový obal:

Polyvinylalkohol (E1203)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 3350
Mastenec (E553b)
Žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Alu/Alu blister

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

Balenia po 30 x 1 a 90 x 1 filmom obalených tabliet v perforovaných blistroch s jednotlivou dávkou.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje
Švédsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Forxiga 5 mg filmom obalené tablety

EU/1/12/795/001 14 filmom obalených tabliet

EU/1/12/795/002 28 filmom obalených tabliet

EU/1/12/795/003 98 filmom obalených tabliet

EU/1/12/795/004 30 x 1 (jednotlivá dávka) filmom obalených tabliet

EU/1/12/795/005 90 x 1 (jednotlivá dávka) filmom obalených tabliet

Forxiga 10 mg filmom obalené tablety

EU/1/12/795/006 14 filmom obalených tabliet

EU/1/12/795/007 28 filmom obalených tabliet

EU/1/12/795/008 98 filmom obalených tabliet

EU/1/12/795/009 30 x 1 (jednotlivá dávka) filmom obalených tabliet

EU/1/12/795/010 90 x 1 (jednotlivá dávka) filmom obalených tabliet

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. novembra 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

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

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

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Nemecko

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

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

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

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

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

• Plán riadenia rizík (RMP)

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

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

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

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUEA 5 mg

1. NÁZOV LIEKU

Forxiga 5 mg filmom obalené tablety
dapagliflozín

2. LIEČIVO

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

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
30 x 1 filmom obalených tabliet
90 x 1 filmom obalených tabliet
98 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

forxiga 5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUEA 10 mg

1. NÁZOV LIEKU

Forxiga 10 mg filmom obalené tablety
dapagliflozín

2. LIEČIVO

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
30 x 1 filmom obalených tabliet
90 x 1 filmom obalených tabliet
98 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

forxiga 10 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

PERFOROVANÉ BLISTRE S JEDNOTLIVOU DÁVKOU 5 mg

1. NÁZOV LIEKU

Forxiga 5 mg tablety
dapagliflozin

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

PERFOROVANÉ BLISTRE S JEDNOTLIVOU DÁVKOU 10 mg

1. NÁZOV LIEKU

Forxiga 10 mg tablety
dapagliflozin

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

AstraZeneca AB

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

KALENDÁROVÉ NEPERFOROVANÉ BLISTRE 5 mg

1. NÁZOV LIEKU

Forxiga 5 mg tablety
dapagliflozin

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Pondelok Utorok Streda Štvrtok Piatok Sobota Nedeľa

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

KALENDÁROVÉ NEPERFOROVANÉ BLISTRE 10 mg

1. NÁZOV LIEKU

Forxiga 10 mg tablety
dapagliflozin

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Pondelok Utorok Streda Štvrtok Piatok Sobota Nedeľa

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Forxiga 5 mg filmom obalené tablety Forxiga 10 mg filmom obalené tablety dapagliflozín (dapagliflozin)

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

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

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

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

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

1. Čo je Forxiga a na čo sa používa

Forxiga obsahuje liečivo nazývané dapagliflozín. Patrí do skupiny liekov nazývaných “perorálne antidiabetiká”.

- Tieto lieky na liečbu cukrovky (diabetu) sa užívajú ústami.
- Účinkujú tak, že znižujú množstvo cukru (glukózy) vo vašej krvi.

Forxiga sa používa u dospelých pacientov (vo veku 18 rokov a starší) na liečbu cukrovky nazývanej “diabetes mellitus typu 2”. “Diabetes mellitus typu 2” je typ cukrovky, ktorá sa zvyčajne začína v staršom veku. Ak máte cukrovku typu 2, pankreas nevytvára dostatočné množstvo inzulínu alebo telo nie je schopné využiť vytvorený inzulín správne. To vedie k vysokej hladine cukru v krvi. Forxiga pôsobí tak, že odstráni prebytočný cukor z tela močom.

- Forxiga sa používa, keď sa nedarí kontrolovať cukrovku inými liekmi na liečbu cukrovky, diétou a pohybovou aktivitou.
- Lekár vás môže požiadať, aby ste užívali Forxigu samotnú, v prípade, že neznášate metformín alebo vás môže požiadať, aby ste ju užívali spolu s ďalším liekom na liečbu cukrovky. To môže byť ďalší liek užívaný ústami a/alebo inzulín podávaný injekciou.

Je dôležité, aby ste dodržiavali pokyny lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry týkajúce sa úpravy stravovania a pohybovej aktivity.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Forxigu

Neužívajte Forxigu:

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

Upozornenia a opatrenia

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

- Ak máte cukrovku typu 1 – typ cukrovky, ktorý sa zvyčajne začne v mladom veku, keď telo neprodukuje žiadny inzulín.
- Ak zaznamenáte rýchle chudnutie, nevoľnosť alebo vracanie, bolesti brucha, nadmerný smäd, rýchle a hlboké dýchanie, zmätenosť, nezvyčajnú ospalosť alebo únavu, sladkú vôňu vo vašom dychu, sladkú alebo kovovú chuť v ústach alebo iný zápach moču alebo potu, ihneď kontaktujte lekára alebo vyhľadajte najbližšiu nemocnicu. Tieto príznaky môžu byť prejavom „diabetickej ketoacidózy“ problému, ktorý môžete dostať pri cukrovke z dôvodu zvýšených hladín „ketonových látok“ vo vašom moči alebo v krvi, čo sa zistí pri vyšetreniach. Riziko vzniku diabetickej ketoacidózy môže byť zvýšené pri dlhodobom hladovaní, nadmernom požívaní alkoholu, dehydratácii (strate vody z tela), pri náhlom znížení dávky inzulínu alebo zvýšenej potrebe inzulínu kvôli závažnej operácii alebo pri závažnom ochorení.
- Ak máte problémy s obličkami – lekár vám môže navrhnúť, aby ste užívali iný liek.
- Ak máte problémy s pečeňou – lekár môže u vás začať liečbu s nižšou dávkou.
- Ak ste mali v minulosti závažné ochorenie srdca, alebo ste prekonalí cievnú mozgovú príhodu.
- Ak užívate lieky na zníženie krvného tlaku (antihypertenzíva) a v minulosti ste mali nízky krvný tlak (hypotenzia). Ďalšie informácie sú uvedené nižšie v časti **Iné lieky a Forxiga**.
- Ak máte veľmi vysokú hladinu glukózy v krvi, ktorá môže spôsobiť dehydratáciu (stratíte veľmi veľa telesných tekutín). Možné príznaky dehydratácie sú uvedené na začiatku časti 4. „Možné vedľajšie účinky“. Informujte svojho lekára skôr, než začnete užívať Forxigu, ak máte niektoré z týchto príznakov.
- Ak máte alebo sa objavila nevoľnosť (pocit na vracanie), vracanie alebo horúčka, alebo ak nie ste schopný jesť ani piť. Tieto stavy môžu spôsobiť dehydratáciu. Aby sa zabránilo dehydratácii, lekár vás môže požiadať, aby ste prestali užívať Forxigu.
- Ak často trpíte infekciami močových ciest.
- Ak máte 75 rokov alebo ste starší, nesmiete začať užívať Forxigu.
- Ak užívate ďalší liek na cukrovku, ktorý obsahuje „pioglitazón“, nesmiete začať užívať Forxigu.
- Ak máte zvýšený počet červených krviniek v krvi, ktorý vám zistia v testoch.

Rovnako ako u všetkých pacientov s cukrovkou je dôležité pravidelne si kontrolovať chodidlá a dodržiavať všetky ostatné pokyny týkajúce sa starostlivosti o chodidlá, ktoré vám odporučil váš lekár.

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

Funkcia obličiek

Predtým ako začnete užívať tento liek a tiež počas jeho užívania vám musia skontrolovať obličky.

Glukóza v moči

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

Deti a dospievajúci

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

Iné lieky a Forxiga

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

Obzvlášť informujte svojho lekára:

- ak užívate lieky, ktoré pomáhajú zbaviť telo vody (diuretiká). Lekár vás môže požiadať, aby ste prestali užívať Forxigu. Možné príznaky nadmernej straty tekutín sú uvedené na začiatku časti 4. „Možné vedľajšie účinky“.
- ak užívate ďalšie lieky, ktoré znižujú množstvo cukru v krvi ako je inzulín alebo liek s obsahom „sulfonylurey“. Lekár vám môže naordinovať zníženie dávky týchto liekov, aby zabránil nízkej hladine cukru v krvi (hypoglykémii).

Tehotenstvo a dojčenie

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

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

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Forxiga nemá žiadny alebo zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Užívanie tohto lieku s inými liekmi nazývanými sulfonylurea alebo s inzulínom môže spôsobiť príliš nízku hladinu cukru v krvi (hypoglykémii), ktorá môže vyvolať príznaky ako tras, potenie a zmeny vo videní a môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Nevedzte vozidlo alebo neobsluhujte žiadne nástroje alebo stroje, ak máte pocit závratu pri užívaní Forxigy.

Forxiga obsahuje laktózu

Forxiga obsahuje laktózu (mliečny cukor). Ak vám lekár povedal, že trpíte neznášanlivosťou niektorých cukrov, obráťte sa na svojho lekára predtým, než začnete užívať tento liek.

3. Ako užívať Forxigu

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

Koľko lieku užiť

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

Ako užívať tento liek

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

Lekár vám môže predpísať Forxigu spolu s ďalšími liekmi na zníženie hladiny cukru v krvi. Môžu to byť lieky užívané ústami alebo inzulín podávaný injekciou. Nezabudnite užiť tieto ďalšie lieky tak, ako vám lekár povedal. Toto vám pomôže dosiahnuť najlepšie výsledky v prospech vášho zdravotného stavu.

Diéta a pohybová aktivita

Kvôli udržaniu cukrovky pod kontrolou je aj naďalej potrebné, aby ste dodržiavali diétu a venovali sa pohybovým aktivitám, a to aj vtedy, keď užívate tento liek. Preto je potrebné, aby ste sa riadili pokynmi lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry. Ak dodržiavate diabetickú diétu zameranú na kontrolu telesnej hmotnosti, je zvlášť dôležité, aby ste v nej počas liečby Forxigou pokračovali.

Ak užijete viac Forxigy, ako máte

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

Ak zabudnete užiť Forxigu

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

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

Ak prestanete užívať Forxigu

Neprestaňte Forxigu užívať bez predchádzajúcej konzultácie s lekárom. Hladina cukru v krvi sa vám bez tohto lieku môže zvýšiť.

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

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

- Strata nadmerného množstva tekutín z tela (dehydratácia), pozorovaná menej často.

Toto sú príznaky dehydratácie:

- veľmi suché alebo lepkavé pery, pocit veľkého smädu,
- pocit veľkej ospalosti alebo únavy,
- vylučovanie malého množstva moču alebo žiadne vylučovanie moču,
- zrýchlený srdcový tep.

- Infekcia močových ciest, pozorovaná často.

Toto sú príznaky závažnej infekcie močových ciest:

- horúčka a/alebo triaška,
- pocit pálenia pri močení,
- bolesť v chrbte alebo v boku.

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

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

- diabetická ketoacidóza pozorovaná zriedkavo (môže postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

Toto sú prejavy diabetickej ketoacidózy (pozri tiež časť 2 „Upozornenia a opatrenia“):

- zvýšené hladiny „ketonových látok“ vo vašom moči alebo v krvi
- rýchle chudnutie
- nevoľnosť alebo vracanie
- bolesti brucha
- nadmerný smäd
- rýchle a hlboké dýchanie
- zmätenosť
- nezvyčajná ospalosť alebo únava
- sladký zápach z úst, sladká či kovová chuť v ústach alebo nezvyčajný zápach moču alebo potu.

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

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

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- nízke hodnoty hladiny cukru v krvi (hypoglykémia) - ak užívate tento liek so sulfonylureou alebo inzulínom.

Toto sú príznaky nízkej hladiny cukru v krvi:

- tras, potenie, pocit silnej úzkosti, zrýchlený srdcový tep.
- pocit hladu, bolesť hlavy, zmenené videnie.
- zmena nálady alebo zmätenosť.

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

Ďalšie vedľajšie účinky Forxigy:

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

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

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

- smäd
- zápcha
- prebudenie sa z nočného spánku kvôli močeniu
- sucho v ústach
- zníženie hmotnosti
- zmeny vo výsledkoch laboratórnych vyšetrení krvi (napr. kreatinínu alebo urey)
- zníženie funkcie obličiek

Hlásenie vedľajších účinkov

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

5. Ako uchovávať Forxigu

- Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.
- Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri alebo na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Forxiga obsahuje

- Liečivo je dapagliflozín.

Každá Forxiga 5 mg filmom obalená tableta (tableta) obsahuje monohydrát dapagliflozín propándiolu, čo zodpovedá 5 mg dapagliflozínu.

Každá Forxiga 10 mg filmom obalená tableta (tableta) obsahuje monohydrát dapagliflozín propándiolu, čo zodpovedá 10 mg dapagliflozínu.

- Ďalšie zložky sú:
 - jadro tablety: mikrokryštalická celulóza (E460i), bezvodá laktóza (pozri časť 2 „Forxiga obsahuje laktózu“), krospovidón (E1202), oxid kremičitý (E551), magnéziumstearát (E470b).
 - filmový obal: polyvinylalkohol (E1203), oxid titaničitý (E171), makrogol 3350, mastenec (E553b), žltý oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Forxiga a obsah balenia

- Forxiga 5 mg filmom obalené tablety sú žltej farby a okrúhleho tvaru s priemerom 0,7 cm. Na jednej strane majú označenie „5“ a na druhej strane „1427“.
- Forxiga 10 mg filmom obalené tablety sú žltej farby a kosoštvorcového tvaru približne diagonálne 1,1 x 0,8 cm. Na jednej strane majú označenie „10“ a na druhej strane „1428“.

Forxiga 5 mg a Forxiga 10 mg tablety sú dostupné v hliníkových blistroch vo veľkostiach balení po 14, 28 alebo 98 filmom obalených tabliet v neperforovaných kalendárnych blistroch a 30 x 1 alebo 90 x 1 filmom obalená tableta v perforovaných blistroch s jednotlivou dávkou.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

Výrobcovia

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Nemecko

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

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

Príloha IV
Vedecké závery

Vedecké závery

Inhibítory sodík-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2) sa používajú spolu s diétou a cvičením u pacientov s cukrovkou typu 2 buď v monoterapii, alebo v kombinácii s inými liekmi proti cukrovke.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh pre kanagliflozín informoval v marci 2016 agentúru EMA o približne 2-násobnom zvýšení amputácií dolnej končatiny u pacientov liečených kanagliflozínom v porovnaní s placebom v prebiehajúcej štúdii CANVAS skúmajúcej kardiovaskulárne udalosti, sponzorovanej držiteľom povolenia na uvedenie na trh. Okrem toho sa na základe analýzy prebiehajúcej renálnej štúdie CANVAS-R s podobnou populáciou ako v štúdii CANVAS preukázala numerická nerovnováha, pokiaľ ide o udalosti amputácie.

Čo sa týka informácií, ktoré prijala agentúra EMA, Nezávislý výbor pre monitorovanie údajov (IDMC) pre štúdie CANVAS a CANVAS-R, ktorý má prístup ku všetkým nezaslepeným kardiovaskulárnym výsledkom a údajom o bezpečnosti odporučil, aby štúdia pokračovala, zaviedli sa opatrenia na minimalizovanie tohto potenciálneho rizika a účastníci boli primerane informovaní o tomto riziku.

Európska komisia (EK) začala 15. apríla 2016 postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004. Výbor PRAC bol požiadaný, aby posúdil vplyv pomeru prínosu a rizika liekov obsahujúcich kanagliflozín s cieľom stanoviť, či ide o účinok typický pre triedu liekov. Takisto bol požiadaný, aby do 31. marca 2017 vydal odporúčanie, či sa majú príslušné povolenia na uvedenie na trh zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť a či sú potrebné predbežné opatrenia na zaistenie bezpečného a účinného používania týchto liekov.

Dňa 2. mája 2016 bola distribuovaná priama komunikácia so zdravotníckymi pracovníkmi (DHPC) s cieľom informovať zdravotníckych pracovníkov, že v klinickom skúšaní s kanagliflozínom sa pozoroval dvojnásobne vyšší výskyt amputácie dolnej končatiny (najmä palca). Bola tiež zdôraznená potreba informovať pacientov o dôležitosti bežnej preventívnej starostlivosti o nohy. V tomto oznámení boli tiež zdravotnícki pracovníci požiadaní, aby zvážili prerušenie liečby u pacientov, u ktorých sa vyskytli udalosti predchádzajúce amputácii.

Výbor PRAC tiež usúdil, že účinok typický pre triedu liekov sa nemôže vylúčiť, keďže všetky inhibítory SGLT2 majú rovnaký mechanizmus účinku a vzhľadom na to, že potenciálny mechanizmus vedúci k zvýšenému riziku amputácie nie je známy a základná príčina špecifická len pre lieky obsahujúce kanagliflozín sa v súčasnosti nemôže identifikovať. Preto Európska komisia požiadala 6. júla 2016 o rozšírenie súčasného postupu tak, aby zahŕňal všetky povolené lieky z triedy inhibítorov SGLT2.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Výbor PRAC vzal na vedomie všetky dostupné údaje a dospel k názoru, že pribúdajúce údaje o amputácii v skúšaní CANVAS a CANVAS-R potvrdzujú zvýšené riziko amputácie súvisiace s kanagliflozínom. Je nepravdepodobné, že rozdiel v riziku amputácie pozorovaný v súvislosti s kanagliflozínom v porovnaní s placebom je náhodné zistenie. Výbor PRAC tiež usúdil, že údaje o udalostiach amputácie z klinických skúšaní a dohľadu nad liekmi po uvedení na trh pre lieky obsahujúce dapagliflozín a empagliflozín buď nie sú k dispozícii v rovnakom rozsahu ako pre lieky obsahujúce kanagliflozín, alebo v zbere údajov boli určité nedostatky.

Výbor PRAC dospel tiež k názoru, že v súčasnosti nemožno identifikovať základnú príčinu pozorovanej nerovnováhy v riziku amputácie, ktoré by sa mohlo konkrétne pripísať liekom obsahujúcim kanagliflozín a nie iným liekom z tejto triedy. Všetci členovia tejto triedy majú rovnaký

spôsob účinku a základný mechanizmus, špecifický pre kanagliflozín, nie je potvrdený. Preto ešte stále nebol objasnený mechanizmus účinku, na základe ktorého by sa dali identifikovať rizikovní pacienti.

Výbor PRAC poznamenal, že zvýšené riziko amputácie je doteraz zjavné len v prípade kanagliflozínu, ale jedna rozsiahla štúdia s kanagliflozínom skúmajúca kardiovaskulárne výsledky (DECLARE) stále prebieha a udalosti amputácie neboli systematicky zachytené v dokončenej rozsiahlej štúdií s empagliflozínom skúmajúcej kardiovaskulárne výsledky (EMPA-REG). Preto v súčasnosti nemožno stanoviť, či zvýšené riziko amputácie je alebo nie je účinok typický pre triedu liekov.

Vzhľadom na všetky predložené údaje a vzhľadom na uvedené skutočnosti preto výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre uvedené lieky ostáva pozitívny, ale usúdil, že sú potrebné zmeny v informácii o lieku pre všetky povolené inhibítory SGLT2, pričom sa majú pridať informácie týkajúce sa rizika amputácie dolnej končatiny, ako aj ďalšie farmakovigilančné činnosti, ktoré sa majú odzrkadliť v RMP. Dokončenie štúdií CANVAS a CANVAS-R sa plánuje v roku 2017 a dokončenie štúdií CREDENCE a DECLARE sa plánuje v roku 2020. Finálna analýza týchto štúdií po odslepení poskytne ďalšie informácie o pomere prínosu a rizika inhibítorov SGLT2, najmä o riziku amputácie dolnej končatiny.

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Keďže:

- výbor PRAC vzal na vedomie postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 pre lieky uvedené v prílohe A,
- výbor PRAC preskúmal celkové údaje, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh v súvislosti s rizikom amputácie dolnej končatiny u pacientov liečených inhibítormi sodíko-glukózoového kotransportéra 2 (SGLT2) na ochorenie diabetes mellitus typu 2,
- výbor PRAC usúdil, že dostupné údaje o amputácii v skúšaní CANVAS a CANVAS-R potvrdzujú, že liečba kanagliflozínom môže prispieť k zvýšenému riziku amputácie dolnej končatiny, hlavne palca,
- výbor PRAC dospel tiež k názoru, že mechanizmus účinku umožňujúci pochopiť, ktorým pacientom hrozí riziko, stále nie je jasný,
- Výbor PRAC dospel k názoru, že v súčasnosti nemožno identifikovať základnú príčinu pozorovanej nerovnováhy v riziku amputácie, ktoré by sa mohlo konkrétne pripísať liekom obsahujúcim kanagliflozín a nie iným liekom z tejto triedy,
- Výbor PRAC poznamenal, že údaje o udalostiach amputácie z klinických skúšaní a dohľadu nad liekmi po uvedení na trh pre lieky obsahujúce dapagliflozín a empagliflozín buď nie sú k dispozícii v rovnakom rozsahu ako pre lieky obsahujúce kanagliflozín, alebo v zbere údajov o týchto udalostiach boli určité nedostatky,
- výbor PRAC preto usúdil, že riziko môže predstavovať možný účinok typický pre triedu liekov,
- keďže okrem všeobecných rizikových faktorov pre amputáciu, ktoré potenciálne prispievajú k týmto udalostiam, nemohli byť identifikované konkrétne rizikové faktory, výbor PRAC odporučil, aby pacienti boli informovaní o bežnej preventívnej starostlivosti o nohy a udržiavaní primeranej hydratácie v rámci všeobecného odporúčania na prevenciu amputácie,

- výbor PRAC preto dospel k názoru, že riziko amputácie dolnej končatiny má byť uvedené v informácii o lieku pre všetky lieky uvedené v prílohe A s upozornením, ktoré zdravotníckemu pracovníkovi a pacientom zdôrazňuje dôležitosť bežnej preventívnej starostlivosti o nohy. Upozornenie týkajúce sa kanagliflozínu tiež zahŕňa informáciu, že u pacientov, u ktorých sa vyskytli udalosti predchádzajúce amputácii, možno zvážiť prerušenie liečby. V informáciách o lieku pre kanagliflozín sa tiež uvádza amputácia dolnej končatiny (hlavne palca) ako nežiaduci účinok,
- výbor PRAC tiež usúdil, že je potrebné získať ďalšie informácie o udalostiach amputácie prostredníctvom príslušných formulárov prípadových hlásení (CRF) pre klinické skúšania, dotazníkov týkajúcich sa sledovania pre prípady po uvedení na trh, použitia spoločného zoznamu preferovaných výrazov (PT) podľa databázy MedDRA pre udalosti predchádzajúce amputácii a príslušných meta-analýz rozsiahlych štúdií vrátane štúdií skúmajúcich kardiovaskulárne výsledky. Preto sa majú aktualizovať všetky plány RMP prostredníctvom predloženia žiadosti o príslušnú zmenu najneskôr jeden mesiac po vydaní rozhodnutia Európskej komisie.

Preto výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce inhibítora SGLT2 identifikované v prílohe A ostáva priaznivý s podmienkou schválených zmien v informáciách o lieku a ďalších farmakovigilančných činnosti, ktoré sa majú odzrkadľovať v pláne RMP.

Výbor PRAC preto odporučil, že je potrebná zmena podmienok vydania povolenia na uvedenie na trh pre uvedené lieky z prílohy A, a príslušné časti súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľa sú uvedené v prílohe III k odporúčaniam výboru PRAC.

Stanovisko výboru CHMP

Výbor CHMP preskúmal odporúčanie výboru PRAC a súhlasí s celkovými závermi výboru PRAC a s odôvodnením odporúčania.

Celkový záver

Výbor CHMP preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika liekov Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance a Synjardy ostáva priaznivý s podmienkou zmien v informáciách o lieku opísaných vyššie.

Výbor CHMP preto odporúča zmenu podmienok vydania povolení na uvedenie na trh pre lieky Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance a Synjardy.