

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 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

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

#### Pomocná látka so známym účinkom

Jedna 5 mg tableta obsahuje 25 mg laktózy.

### Forxiga 10 mg filmom obalené tablety

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

#### Pomocná látka so známym účinkom

Jedna 10 mg tableta obsahuje 50 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

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

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

#### Diabetes mellitus 2. typu

Forxiga je indikovaná dospelým a deťom vo veku 10 rokov a starším na liečbu nedostatočne kontrolovaného diabetes mellitus 2. typu ako doplnková liečba k diéte a pohybovej aktivite.

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

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

### Srdcové zlyhávanie

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

### Chronická choroba obličiek

Forxiga je indikovaná dospelým pacientom na liečbu chronickej choroby obličiek.

## **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

### Dávkovanie

#### Diabetes mellitus 2. typu

Odporúčaná dávka je 10 mg dapagliflozínu jedenkrát denne.

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

#### Srdcové zlyhávanie

Odporúčaná dávka je 10 mg dapagliflozínu jedenkrát denne.

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

#### Chronická choroba obličiek

Odporúčaná dávka je 10 mg dapagliflozínu jedenkrát denne.

V štúdií DAPA-CKD sa dapagliflozín podával spolu s ďalšími liekmi na chronickú chorobu obličiek (pozri časť 5.1).

#### Osobitné skupiny pacientov

##### Porucha funkcie obličiek

Na základe funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Vzhľadom na obmedzené skúsenosti sa neodporúča začať liečbu dapagliflozínom u pacientov s GFR < 25 ml/min.

U pacientov s diabetes mellitus 2. typu je hypoglykemická účinnosť dapagliflozínu znížená, ak je rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR) < 45 ml/min a pravdepodobne chýba u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek. Ak GFR klesne pod 45 ml/min, u pacientov s diabetes mellitus 2. typu sa v prípade potreby dodatočnej kontroly glykémie má preto zväziť ďalšia hypoglykemická liečba (pozri časti 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

##### Porucha funkcie pečene

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

##### Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Nie je odporúčaná žiadna úprava dávky v závislosti od veku.

##### Pediatrická populácia

Na liečbu diabetes mellitus 2. typu u detí vo veku 10 rokov a starších nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časti 5.1 a 5.2). K dispozícii nie sú žiadne údaje u detí vo veku menej ako 10 rokov.

Bezpečnosť a účinnosť dapagliflozínu v liečbe srdcového zlyhávania alebo v liečbe chronickej choroby obličiek u detí vo veku < 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### Spôsob podávania

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

### **4.3 Kontraindikácie**

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

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Porucha funkcie obličiek

Vzhľadom na obmedzené skúsenosti sa neodporúča začať liečbu dapagliflozínom u pacientov s GFR < 25 ml/min.

Hypoglykemická účinnosť dapagliflozínu závisí od funkcie obličiek a účinnosť je znížená u pacientov s GFR < 45 ml/min a pravdepodobne chýba u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.2, 5.1 a 5.2).

V jednej štúdií u pacientov s diabetes mellitus 2. typu so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min) mal vyšší podiel pacientov liečených dapagliflozínom v porovnaní s placebom nežiaduce reakcie vo zvýšení kreatinínu, fosforu, parathormónu (PTH) a hypotenzii.

#### Porucha funkcie pečene

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

#### Použitie u pacientov s rizikom deplécie objemu a/alebo hypotenziou

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

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

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

#### Diabetická ketoacidóza

U pacientov liečených inhibítormi sodíko-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2), vrátane dapagliflozínu, boli hlásené zriedkavé prípady diabetickej ketoacidózy (DKA), vrátane život ohrozujúcich a fatálnych prípadov. V mnohých prípadoch bol prejav tohto stavu atypický len s mierne zvýšenými hodnotami glukózy v krvi, menej ako 14 mmol/l (250 mg/dl).

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

Pred začatím liečby dapagliflozínom sa majú zväžiť 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 2. typu s nízkou hladinou C-peptidu alebo s latentným autoimunitným diabetom u dospelých (LADA) alebo pacienti s pankreatitídou v anamnéze), pacienti so stavmi vedúcimi k obmedzenému príjmu potravy alebo závažnej dehydratácii, pacienti, u ktorých sú dávky inzulínu znížené a pacienti so zvýšenou potrebou inzulínu z dôvodu akútneho ochorenia, chirurgického zákroku alebo nadmerného požívania alkoholu. U týchto pacientov sa majú inhibítory SGLT2 používať s opatrnosťou.

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

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

#### Nekrotizujúca fasciitída perinea (Fournierova gangréna)

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

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

#### Infekcie močových ciest

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

#### Starší pacienti (≥ 65 rokov)

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

U starších pacientov je väčšia pravdepodobnosť, že majú poruchu funkcie obličiek a/alebo sú liečení antihypertenzívnymi liekmi, ktoré môžu spôsobiť zmeny renálnych funkcií, ako sú inhibítory

angiotenzín konvertujúceho enzýmu (angiotensin converting enzyme inhibitors, ACE-I) a blokátory receptorov typu 1 pre angiotenzín II (angiotensin II type 1 receptor blockers, ARB). Na starších pacientov sa vzťahujú tie isté odporúčania s ohľadom na funkciu obličiek ako na ostatných pacientov (pozri časti 4.2, 4.4, 4.8 a 5.1).

### Srdcové zlyhávanie

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

### Chronická choroba obličiek

K dispozícii nie sú žiadne skúsenosti s dapagliflozínom v liečbe chronickej choroby obličiek u pacientov bez diabetu, ktorí nemajú albuminúriu. Pre pacientov s albuminúriou môže byť prospešnejšia liečba dapagliflozínom.

### Amputácie dolných končatín

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

### Laboratórne vyšetrenie moču

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

### Laktóza

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

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Farmakodynamické interakcie

#### Diuretiká

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

#### Inzulín a látky stimulujúce sekréciu inzulínu

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

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

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

Po súbežnom podávaní dapagliflozínu s kyselinou mefenamovou (inhibitor 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

Dapagliflozín môže zvýšiť vylučovanie lítia obličkami a hladiny lítia v krvi môžu byť znížené. Sérová koncentrácia lítia sa má po začatí liečby dapagliflozínom a po zmenách dávky sledovať častejšie. Odkážte pacienta k lekárovi predpisujúcemu lítium, aby sledoval koncentráciu lítia v sére.

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

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

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

### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

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

Ak sa zistí gravidita, liečba dapagliflozínom sa má ukončiť.

### Dojčenie

Nie je známe, či sa dapagliflozín a/alebo jeho metabolity vylučujú do materského mlieka u ľudí. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie dapagliflozínu/metabolitov do mlieka, ako aj farmakologicky sprostredkované účinky u dojčených

potomkov (pozri časti 5.3). Riziko u novorodencov/dojčiat nie je možné vylúčiť. Dapagliflozín sa nemá užívať počas dojčenia.

### Fertilita

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

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

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

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Zhrnutie bezpečnostného profilu

#### Diabetes mellitus 2. typu

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

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

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

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

#### Srdcové zlyhávanie

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

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

#### Chronická choroba obličiek

V štúdií s dapagliflozínom sledujúcej renálne účinky liečby u pacientov s chronickou chorobou obličiek (štúdia DAPA-CKD) bolo 2 149 pacientov liečených 10 mg dapagliflozínu a 2 149 pacientov dostávalo placebo s mediánom času expozície 27 mesiacov. Populácia pacientov zahŕňala pacientov s diabetes mellitus 2. typu a pacientov bez diabetu, s eGFR  $\geq 25$  až  $\leq 75$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a albuminúriou (pomer albumínu/kreatinínu v moči [urine albumin creatinine ratio, UACR]  $\geq 200$  a  $\leq 5 000$  mg/g). V liečbe sa pokračovalo, ak eGFR poklesla k hladinám pod 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Celkový bezpečnostný profil dapagliflozínu u pacientov s chronickou chorobou obličiek bol v súlade so známym bezpečnostným profilom dapagliflozínu.



## Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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

**Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie v placebom kontrolovaných klinických štúdiách<sup>a</sup> a postmarketingové skúsenosti**

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

<sup>a</sup>Tabuľka ukazuje až 24-týždňové (krátkodobé) údaje bez ohľadu na záchrannú liečbu glykémie.

<sup>b</sup>Ďalšie informácie pozri v súvisiacich odsekoch nižšie.

<sup>c</sup>Vulvovaginitída, 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.

<sup>d</sup>Infekcia 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.

<sup>e</sup>Deplécia objemu zahŕňa, napr. preferované termíny: dehydratácia, hypovolémia, hypotenzia.

<sup>f</sup>Polyúria zahŕňa preferované termíny: polakizúria, polyúria, zvýšená tvorba moču.

<sup>e</sup>Priemerná 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 dapagliflozín 10 mg oproti 0,4 % u jedincov s placebom.

<sup>h</sup>Priemerná 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 %.

<sup>i</sup> pozri časť 4.4

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

<sup>k</sup>Hlásené v štúdiu sledujúcej kardiovaskulárne účinky liečby u pacientov s diabetes 2. typu (DECLARE). Frekvencia je uvedená na základe ročného výskytu.

\*Hlásené u  $\geq 2$  % jedincov a o  $\geq 1$  % častejšie a minimálne u ďalších 3 jedincov liečených s dapagliflozín 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 dapagliflozín 10 mg v porovnaní s placebom.

## Popis vybraných nežiaducich reakcií

### *Vulvovaginitída, balanitída a súvisiace genitálne infekcie*

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

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

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

V štúdiu DAPA-CKD sa závažné nežiaduce udalosti genitálnych infekcií vyskytli u 3 (0,1 %) pacientov v skupine s dapagliflozínom a nevyskytli sa u žiadneho pacienta v skupine s placebom. 3 (0,1 %) pacienti v skupine s dapagliflozínom mali nežiaduce udalosti vedúce k ukončeniu liečby v dôsledku genitálnych infekcií, pričom v skupine s placebom nemal tieto udalosti žiadny pacient. Závažné nežiaduce udalosti genitálnych infekcií alebo nežiaduce udalosti vedúce k ukončeniu liečby v dôsledku genitálnych infekcií sa nehlásili u žiadneho z pacientov bez diabetu.

### *Nekrotizujúca fasciitída perinea (Fournierova gangréna)*

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

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

### *Hypoglykémia*

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

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

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

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

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

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

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

V štúdií DAPA-CKD sa významné udalosti hypoglykémie hlásili u 14 (0,7 %) pacientov v skupine s dapagliflozínom a u 28 (1,3 %) pacientov v skupine s placebo a pozorovali sa iba u pacientov s diabetes mellitus 2. typu.

#### Deplécia objemu

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

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

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

V štúdií DAPA-CKD bolo 120 (5,6 %) pacientov s udalosťami naznačujúcimi depléciu objemu v skupine s dapagliflozínom a 84 (3,9 %) v skupine s placebom. V skupine s dapagliflozínom bolo 16 (0,7 %) pacientov so závažnými udalosťami príznakov naznačujúcich depléciu objemu a 15 (0,7 %) pacientov v skupine s placebom.

#### Diabetická ketoacidóza pri diabetes mellitus 2. typu

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

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

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

#### Infekcie močových ciest

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

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

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

V štúdií DAPA-CKD bolo 29 (1,3 %) pacientov so závažnými nežiaducimi udalosťami infekcií močových ciest v skupine s dapagliflozínom a 18 (0,8 %) v skupine s placebom. 8 (0,4 %) pacientov v skupine s dapagliflozínom a 3 (0,1 %) pacienti v skupine s placebom mali nežiaduce udalosti vedúce k ukončeniu liečby v dôsledku infekcií močových ciest. Počty pacientov bez diabetu, ktorí hlásili závažné nežiaduce udalosti infekcií močových ciest alebo nežiaduce udalosti vedúce k ukončeniu liečby v dôsledku infekcií močových ciest, boli medzi liečebnými skupinami podobné (6 [0,9 %] oproti 4 [0,6 %] pre závažne nežiaduce udalosti a 1 [0,1 %] oproti 0 pre nežiaduce udalosti vedúce k ukončeniu liečby, v skupinách s dapagliflozínom a placebom v uvedenom poradí).

#### Zvýšený kreatinín

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

Ďalšie hodnotenie pacientov, u ktorých sa vyskytli nežiaduce udalosti týkajúce sa obličiek, preukázalo, že väčšina z nich mala zmeny sérového kreatinínu  $\leq 0,5$  mg/dl oproti východiskovej

hodnote. Zvýšenia kreatinínu boli zvyčajne prechodné počas kontinuálnej liečby alebo reverzibilné po ukončení liečby.

V štúdií DECLARE zahŕňajúcej starších pacientov a pacientov s poruchou funkcie obličiek (eGFR nižšia ako 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sa eGFR postupom času znižovala v oboch liečebných skupinách. 1. rok bola priemerná hodnota eGFR mierne nižšia a 4. rok bola priemerná hodnota eGFR mierne vyššia v skupine s dapagliflozínom v porovnaní so skupinou s placebom.

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

V štúdií DAPA-CKD sa eGFR v skupine s dapagliflozínom aj v skupine s placebom znižovala v priebehu času. Začiatkové zníženie (14. deň) priemernej eGFR v skupine s dapagliflozínom bolo -4,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a v skupine s placebom -0,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Po 28 mesiacoch bola zmena eGFR oproti východiskovej hodnote -7,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> v skupine s dapagliflozínom a -8,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> v skupine s placebom.

### Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil dapagliflozínu pozorovaný v klinickej štúdií u detí vo veku 10 rokov a starších s diabetes mellitus 2. typu (pozri časť 5.1) bol podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému v štúdiách u dospelých.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

## **4.9 Predávkovanie**

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

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

## Mechanizmus účinku

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

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

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

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

## Farmakodynamické účinky

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

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

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

## Klinická účinnosť a bezpečnosť

### Diabetes mellitus 2. typu

Zlepšenie kontroly glykémie a zníženie kardiovaskulárnej a renálnej morbidít a mortality sú neoddeliteľnými súčasťami liečby diabetu 2. typu.

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

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

### Kontrola glykémie

#### *Monoterapia*

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

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

**Tabuľka 2 Výsledky z 24. týždňa (LOCF<sup>a</sup>) placebom kontrolovanej štúdie dapagliflozínu v monoterapii**

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

<sup>a</sup>LOCF: Analýza, ktorá používa posledné hodnotenie v štúdií (pred podaním záchranej liečby zachráneným pacientom)

<sup>b</sup>Všetci zaradení jedinci, ktorí užili aspoň 1 dávku skúšaného lieku v štúdií pri dvojito zaslepení počas krátkodobého dvojito zaslepeného obdobia

<sup>c</sup>Priemer najmenších štvorcov upravený podľa východiskovej hodnoty

\*p-hodnota < 0,0001 oproti placebu

<sup>§</sup>Nie je hodnotený z hľadiska štatistickej významnosti v dôsledku sekvenčného testovania sekundárnych koncových ukazovateľov

### Prídavná kombinovaná liečba

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

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

<sup>a</sup>LOCF: Analýza, ktorá používa posledné hodnotenie v štúdií

<sup>b</sup>Randomizovaní a liečení jedinci, u ktorých sa meranie vykonalo na začiatku a najmenej jedenkrát po základnom hodnotení účinnosti

<sup>c</sup>Priemer najmenších štvorcov upravený podľa východiskovej hodnoty

<sup>d</sup>Non-inferiórny s kombináciou glipizid + metformín

\*p-hodnota < 0,0001

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

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



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

	Prídavná kombinácia			
	Metformín <sup>1</sup>		DPP-4 inhibítor (sitagliptín <sup>2</sup> ) ± metformín <sup>1</sup>	
	Dapagliflozín 10 mg	Placebo	Dapagliflozín 10 mg	Placebo
<b>N<sup>b</sup></b>	135	137	223	224
<b>HbA1c (%)</b>				
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 <sup>c</sup> (95 % IS)	-0,54* (-0,74; -0,34)		-0,48* (-0,62; -0,34)	
<b>Jedinci (%) dosahujúci:</b>				
<b>HbA1c &lt; 7 %</b>				
Upravený podľa východiskovej hodnoty	40,6**	25,9		
<b>Telesná hmotnosť (kg)</b>				
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 <sup>c</sup> (95 % IS)	-1,97* (-2,63; -1,31)		-1,89* (-2,37; -1,40)	

<sup>1</sup>Metformín ≥ 1 500 mg/deň

<sup>2</sup>sitagliptín 100 mg/deň

<sup>a</sup>LOCF: Analýza, ktorá používa posledné hodnotenie v štúdiu (pred podaním záchranej liečby zachráneným pacientom)

<sup>b</sup>Všetci randomizovaní jedinci, ktorí užili aspoň jednu dávku v dvojito zaslepenej štúdiu počas krátkodobého dvojito zaslepeného obdobia

<sup>c</sup>Priemer najmenších štvorcov upravený podľa východiskovej hodnoty

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

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

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

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

<sup>1</sup>glimepirid 4 mg/deň

<sup>2</sup>metformín (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

<sup>a</sup> Randomizovaní a liečení pacienti s východiskovou hodnotou a najmenej 1 po východiskovej hodnote merania účinnosti.

<sup>b</sup>Stĺpce 1 a 2, HbA1c analyzovaní LOCF (pozri odkaz d); stĺpce 3 a 4, HbA1c analyzovaní LRM (pozri odkaz e)

<sup>c</sup>Priemer najmenších štvorcov upravený podľa východiskovej hodnoty

<sup>d</sup>LOCF: Analýza, ktorá používa posledné hodnotenie v štúdií (pred podaním záchranej liečby zachráneným pacientom)

<sup>e</sup>LRM: Analýza longitudinálnych opakovaných meraní

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

**Tabuľka 6 Výsledky z 24. týždňa (LOCF<sup>a</sup>) placebom kontrolovanej štúdie dapagliflozínu v kombinácii s inzulínom (samotným alebo s perorálnymi antidiabetikami)**

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

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

<sup>a</sup>LOCF: Analýza, ktorá používa posledné hodnotenie v štúdiu (pred alebo v deň 1. titrácie inzulínu nahor, v prípade potreby)

<sup>b</sup>Všetci zaradení jedinci, ktorí užili aspoň 1 dávku skúšaného lieku v štúdiu pri dvojito zaslepení počas krátkodobého dvojito zaslepeného obdobia

<sup>c</sup>Priemer 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

<sup>1</sup>Titrácia režimov inzulínu nahor (vrátane krátkodobého pôsobiaceho inzulínu, strednodobo pôsobiaceho inzulínu a bazálneho inzulínu) bola povolená iba v prípade, keď jedinci spĺňali stanovené kritéria pre koncentráciu glukózy v plazme nalačno.

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

#### V kombinácii s metformínom u pacientov doteraz neliečených liekmi

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

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

**Tabuľka 7 Výsledky v 24. týždni (LOCF<sup>a</sup>) v aktívne kontrolovanej štúdiu dapagliflozínu v kombinácii s metformínom u pacientov doteraz neliečených liekmi**

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

<sup>a</sup>LOCF: Analýza, ktorá používa posledné hodnotenie v štúdiu (pred záchranou liečbou u zachránených jedincov).

<sup>b</sup>Všetci randomizovaní pacienti, ktorí užili minimálne jednu dávku dvojito zaslepeného skúšaného lieku počas krátkodobého dvojito zaslepeného skúšania.

<sup>c</sup>priemer najmenších štvorcov upravený na východiskovú hodnotu

\*p-hodnota < 0,0001

### Kombinovaná liečba s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním

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

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

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

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

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

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

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

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

### Koncentrácia glukózy v plazme nalačno

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

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

V štúdiu zameranej na diabetických pacientov s eGFR  $\geq 45$  až  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> liečba dapagliflozínom preukázala pokles FPG v 24. týždni: -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) v porovnaní s 0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) pre placebo ( $p=0,001$ ).

### Glykémia po jedle

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

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

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

### Telesná hmotnosť

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

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

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

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

### Krvný tlak

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

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

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

V štúdií zameranej na diabetických pacientov s  $eGFR \geq 45$  až  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> liečba dapagliflozínom preukázala pokles systolického krvného tlaku v sede v 24. týždni: -4,8 mmHg v porovnaní s -1,7 mmHg pre placebo ( $p < 0,05$ ).

### Kontrola glykémie u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek CKD 3A (eGFR $\geq 45$ až $< 60$ ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

Účinnosť dapagliflozínu sa hodnotila v štúdií zameranej na diabetických pacientov s  $eGFR \geq 45$  až  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> s neadekvátnou glykemickou kontrolou pri zvyčajnej liečbe. Liečba dapagliflozínom viedla k zníženiu HbA1c a telesnej hmotnosti v porovnaní s placebom (tabuľka 9).

### **Tabuľka 9 Výsledky placebom kontrolovanej štúdie s dapagliflozínom v 24. týždni u diabetických pacientov s $eGFR \geq 45$ až $< 60$ ml/min/1,73 m<sup>2</sup>**

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

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

<sup>b</sup> Priemer najmenších štvorcov upravený na východiskovú hodnotu

<sup>c</sup> Odvožené od priemeru najmenších štvorcov upraveného na východiskovú hodnotu

\*  $p < 0,001$

### Pacienti s východiskovou hodnotou HbA1c $\geq$ 9 %

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

### Kardiovaskulárne a renálne účinky liečby

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

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

Priemerný vek populácie v štúdiu bol 63,9 rokov, 37,4 % boli ženy. Celkovo 22,4 % malo diabetes  $\leq$  5 rokov, priemerná dĺžka trvania diabetu bola 11,9 rokov. Priemerná hodnota HbA1c bola 8,3 % a priemerný BMI bol 32,1 kg/m<sup>2</sup>.

Na začiatku malo 10,0 % pacientov srdcové zlyhávanie v anamnéze. Priemerná eGFR bola 85,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 7,4 % pacientov malo eGFR  $<$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, a 30,3 % pacientov malo mikro- alebo makroalbuminúriu (UACR  $\geq$  30 až  $\leq$  300 mg/g alebo  $>$  300 mg/g, v uvedenom poradí).

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

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

### Významné kardiovaskulárne udalosti

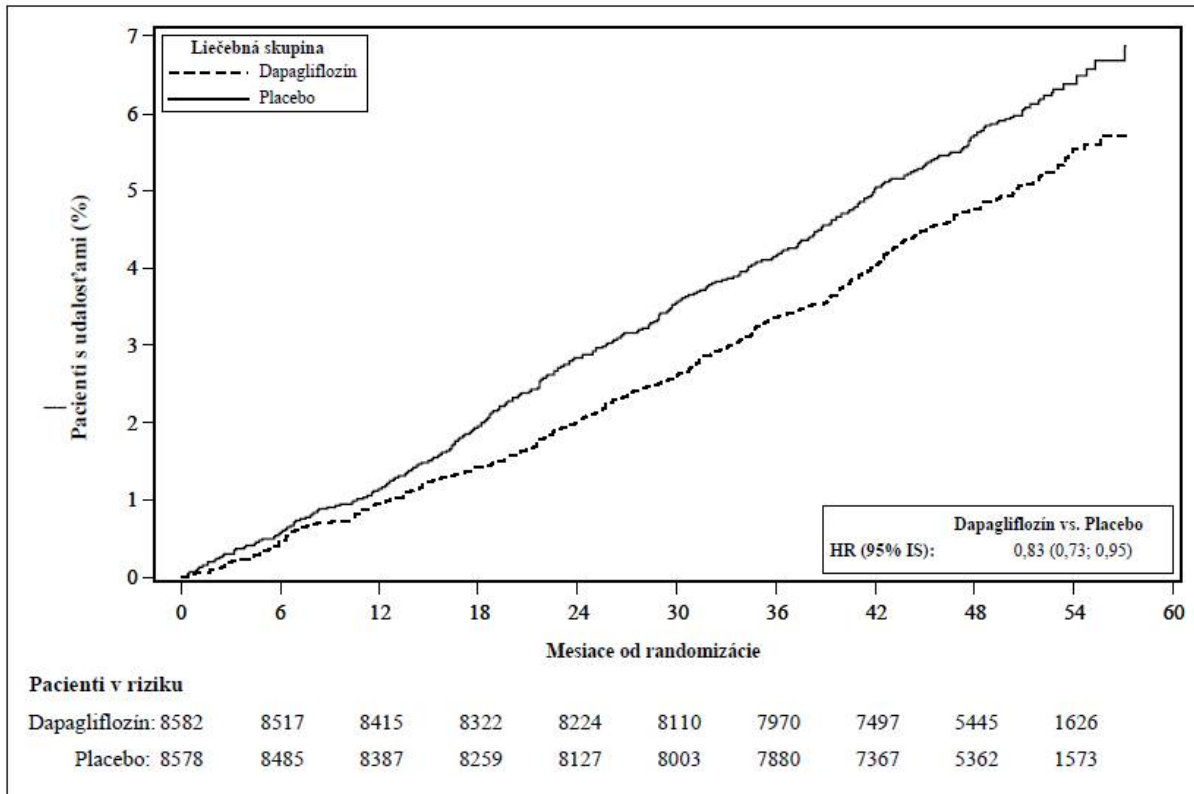
Dapagliflozín 10 mg v porovnaní s placebom preukázal non-inferioritu pre ukazovateľ zložený zo smrti z kardiovaskulárnych príčin, infarktu myokardu alebo ischemickej cievnnej mozgovej príhody (jednostranná p-hodnota  $<$  0,001).

### Srdcové zlyhávanie alebo smrť z kardiovaskulárnych príčin

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

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

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

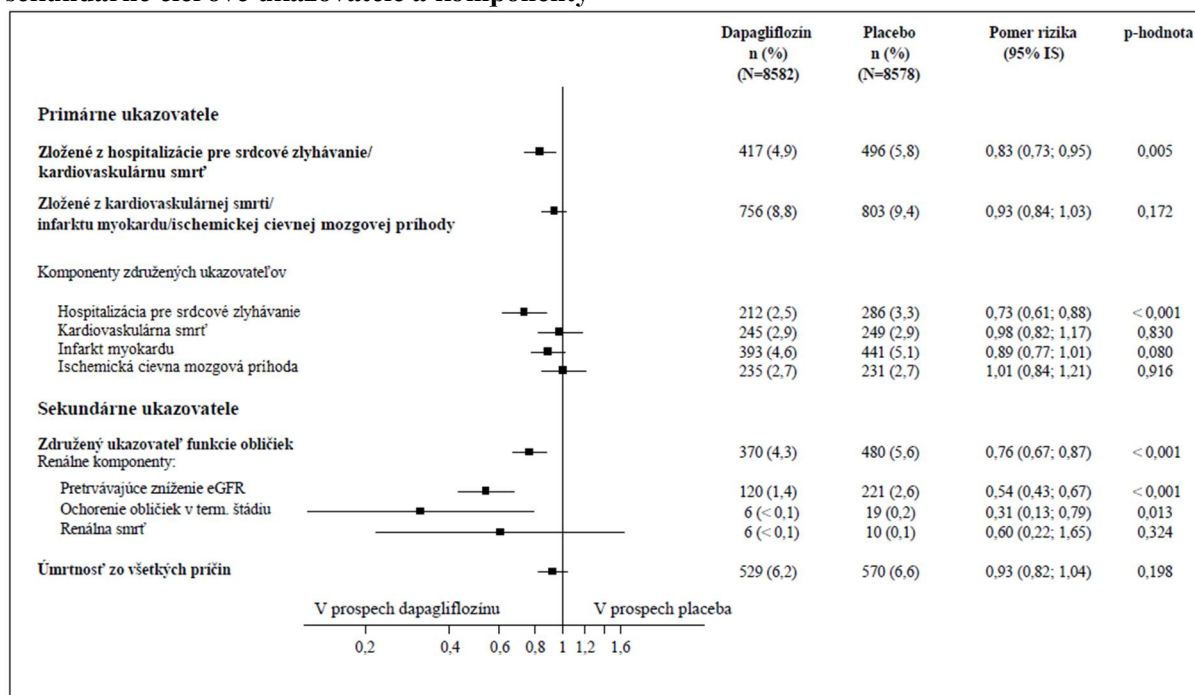


Pacienti v riziku je počet pacientov v riziku na začiatku obdobia.  
 HR=Pomer rizika, IS=Interval spoľahlivosti.

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



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



Združený cieľový ukazovateľ renálnych funkcií definovaný ako: potvrdený pokles eGFR  $\geq 40\%$  na eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a/alebo ochorenie obličiek v terminálnom štádiu (dialýza  $\geq 90$  dní alebo transplantácia obličky, potvrdené pretrvávajúce eGFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a/alebo smrť z renálnych alebo kardiovaskulárnych príčin. p-hodnoty sú dvojstranné. p-hodnoty pre sekundárny cieľový ukazovateľ a pre jednotlivé komponenty sú nominálne. Čas do prvej udalosti bol analyzovaný použitím Coxovho modelu proporcionálneho rizika. Počet prvých udalostí pre jednotlivé komponenty sú aktuálne počty prvých udalostí každého komponentu a nezohľadňuje počet udalostí v združenom cieľovom ukazovateli. IS=interval spoľahlivosti.

### Nefropatia

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

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

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

### Srdcové zlyhávanie

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

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

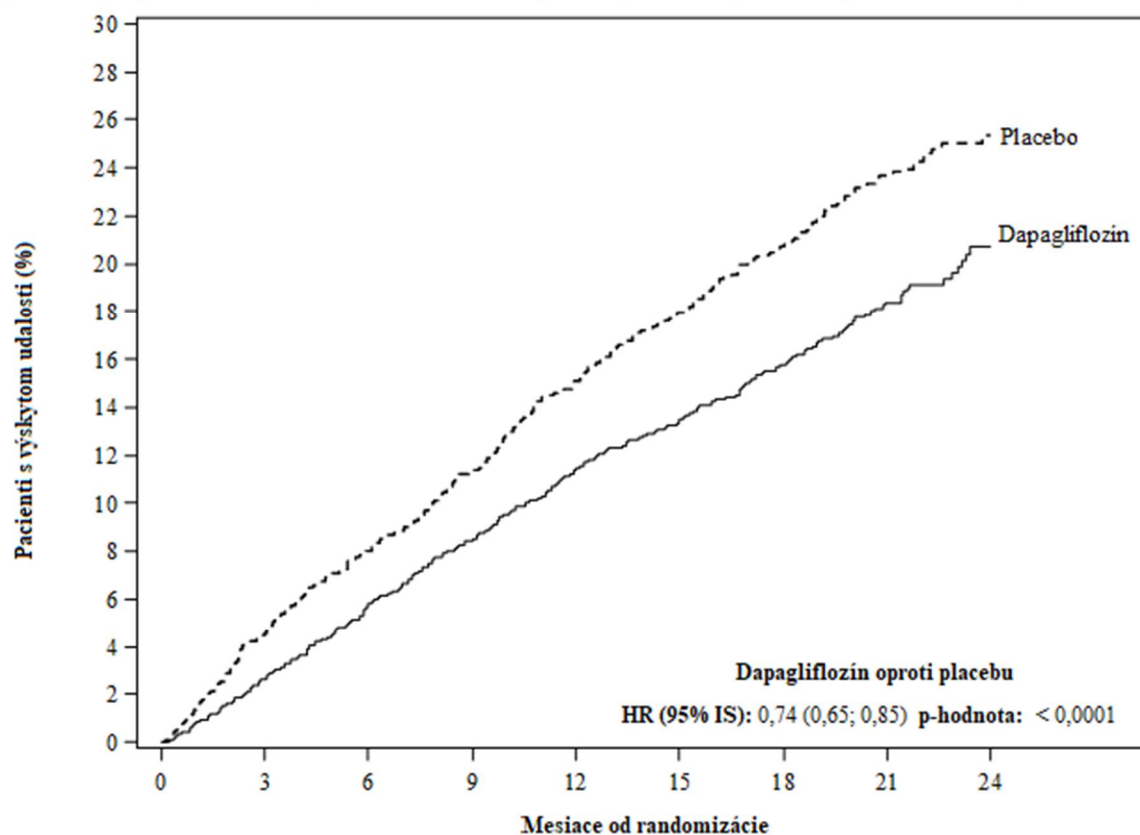
Na začiatku štúdie malo 67,5 % pacientov srdcové zlyhávanie triedy NYHA II, 31,6 % triedy NYHA III a 0,9 % triedy NYHA IV, medián LVEF bol 32 %. 56 % prípadov srdcového zlyhávania bolo ischemických, 36 % bolo neischemických a 8 % bolo neznámej etiológie. V každej liečebnej skupine malo 42 % pacientov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

Do štúdie boli zahrnutí pacienti s eGFR  $\geq$  30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pri vstupe do štúdie. Priemerná eGFR bola 66 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 41 % pacientov malo eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a 15 % malo eGFR < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### Smrť z kardiovaskulárnych príčin a zhoršenie srdcového zlyhávania

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

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



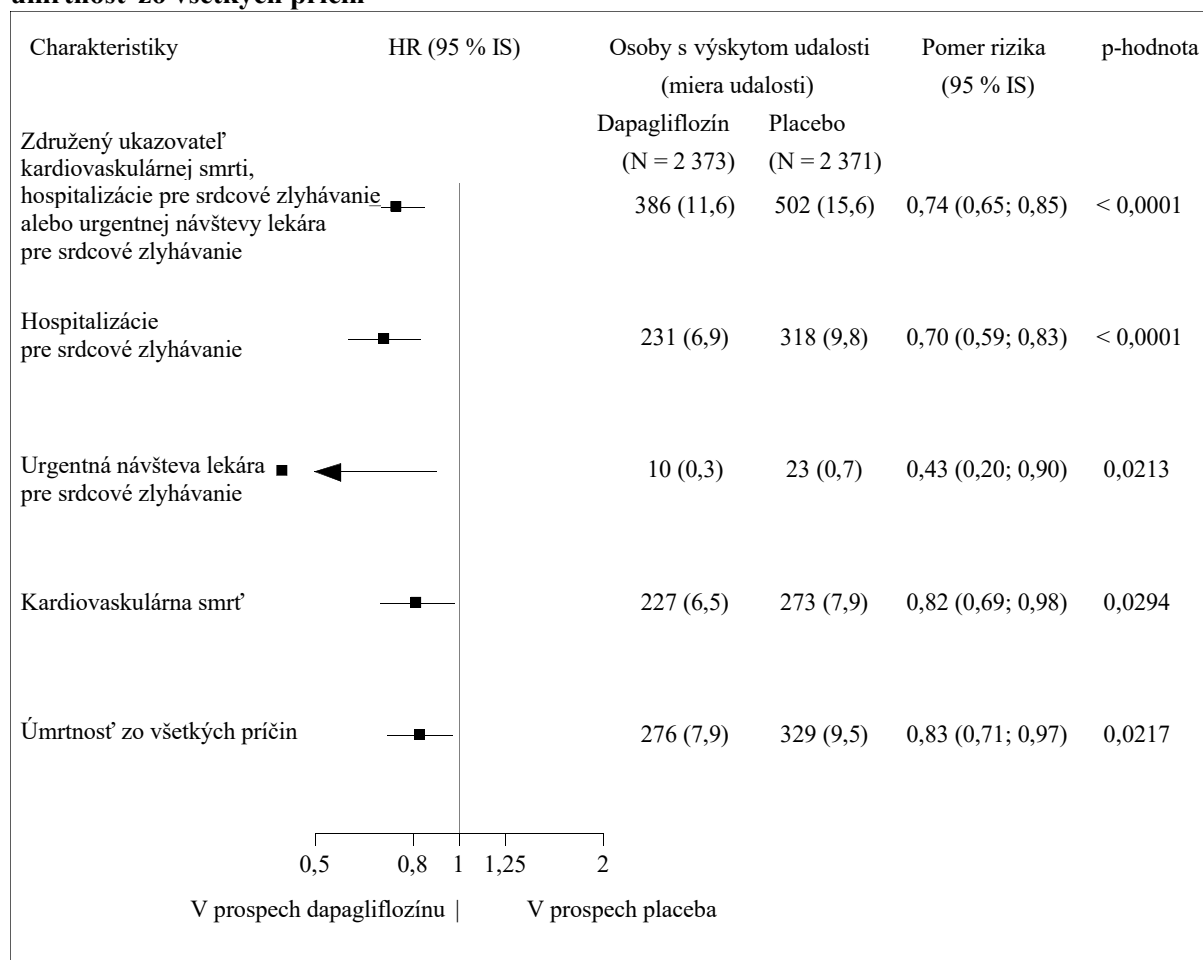
#### Pacienti v riziku

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

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

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

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



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

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

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

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

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

### Výsledky hlásené pacientmi – príznaky srdcového zlyhávania

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

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

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

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

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

<sup>a</sup> Počet pacientov so sledovaným skóre KCCQ-TSS alebo pacientov, ktorí umreli pred 8. mesiacom.

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

<sup>c</sup> Pre zlepšenie je miera pravdepodobnosti > 1 v prospech dapagliflozínu v dávke 10 mg.

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

<sup>e</sup> Pre zhoršenie je miera pravdepodobnosti < 1 v prospech dapagliflozínu v dávke 10 mg.

<sup>f</sup> p-hodnoty sú nominálne.

### Nefropatia

Vyskytlo sa niekoľko udalostí renálneho združeného cieľového ukazovateľa (potvrdené trvalé  $\geq 50$  % zníženie eGFR, ESKD alebo smrť z renálnych príčin); výskyt bol 1,2 % v skupine s dapagliflozínom a 1,6 % v skupine s placebom.

### Chronická choroba obličiek

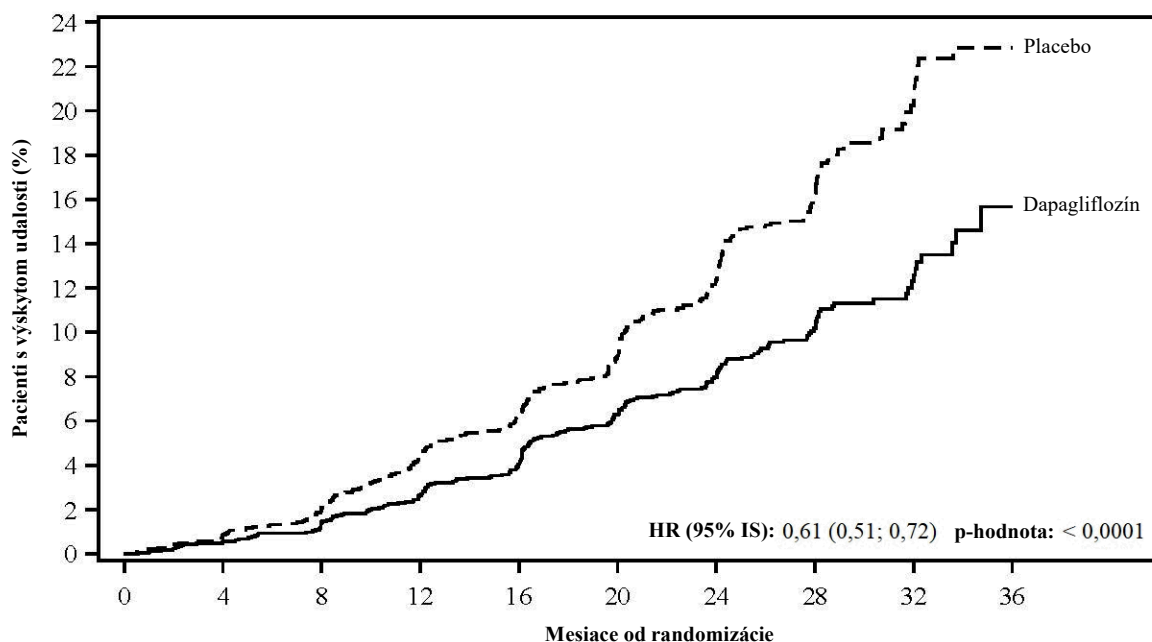
Štúdia DAPA-CKD (Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease) bola medzinárodná, multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia u pacientov s chronickou chorobou obličiek (chronic kidney disease, CKD) s eGFR  $\geq 25$  až  $\leq 75$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a albuminúriou (UACR  $\geq 200$  a  $\leq 5\,000$  mg/g) navrhnutá na stanovenie účinku dapagliflozínu v porovnaní s placebom, po pridaní k základnej štandardnej liečbe, na výskyt združeného cieľového ukazovateľa pozostávajúceho z  $\geq 50$  % trvalého poklesu eGFR, ochorenia obličiek v terminálnom štádiu (end stage kidney disease, ESKD) (definované ako pretrvávajúca hodnota eGFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, chronická dialyzačná liečba alebo transplantácia obličiek), smrti z kardiovaskulárnych alebo renálnych príčin.

2 152 zo 4 304 pacientov bolo randomizovaných do skupiny s 10 mg dapagliflozínu a 2 152 do skupiny s placebom a boli sledovaní počas mediánu 28,5 mesiacov. V liečbe sa pokračovalo, ak počas štúdie eGFR poklesla k hladinám pod 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a liečba mohla pokračovať v prípadoch, keď bola potrebná dialýza.

Priemerný vek populácie štúdie bol 61,8 rokov, 66,9 % bolo mužov. Na začiatku štúdie bola priemerná eGFR 43,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a medián UACR bol 949,3 mg/g, 44,1 % pacientov malo eGFR 30 až  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a 14,5 % pacientov malo eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. 67,5 % pacientov malo diabetes mellitus 2. typu. Pacienti sa liečili štandardnou liečbou (standard of care, SOC); 97,0 % pacientov bolo liečených inhibítorom enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEi) alebo blokátorom receptorov pre angiotenzín (ARB).

Štúdia bola z dôvodu účinnosti ukončená predčasne pred plánovanou analýzou na základe odporúčania nezávislej komisie pre monitorovanie údajov. Dapagliflozín v porovnaní s placebom preukázal superioritu v prevencii primárneho združeného cieľového ukazovateľa  $\geq 50$  % trvalého poklesu eGFR, dosiahnutia terminálneho štádia ochorenia obličiek, smrti z kardiovaskulárnych alebo renálnych príčin. Na základe Kaplanovej-Meierovej krivky času do prvého výskytu primárneho združeného cieľového ukazovateľa bol liečebný účinok viditeľný so začiatkom v 4. mesiaci a pretrvával až do konca štúdie (obrázok 5).

**Obrázok 5: Čas do prvého výskytu primárneho združeného cieľového ukazovateľa  $\geq 50\%$  trvalého poklesu eGFR, ochorenia obličiek v terminálnom štádiu, smrti z kardiovaskulárnych alebo renálnych príčin**



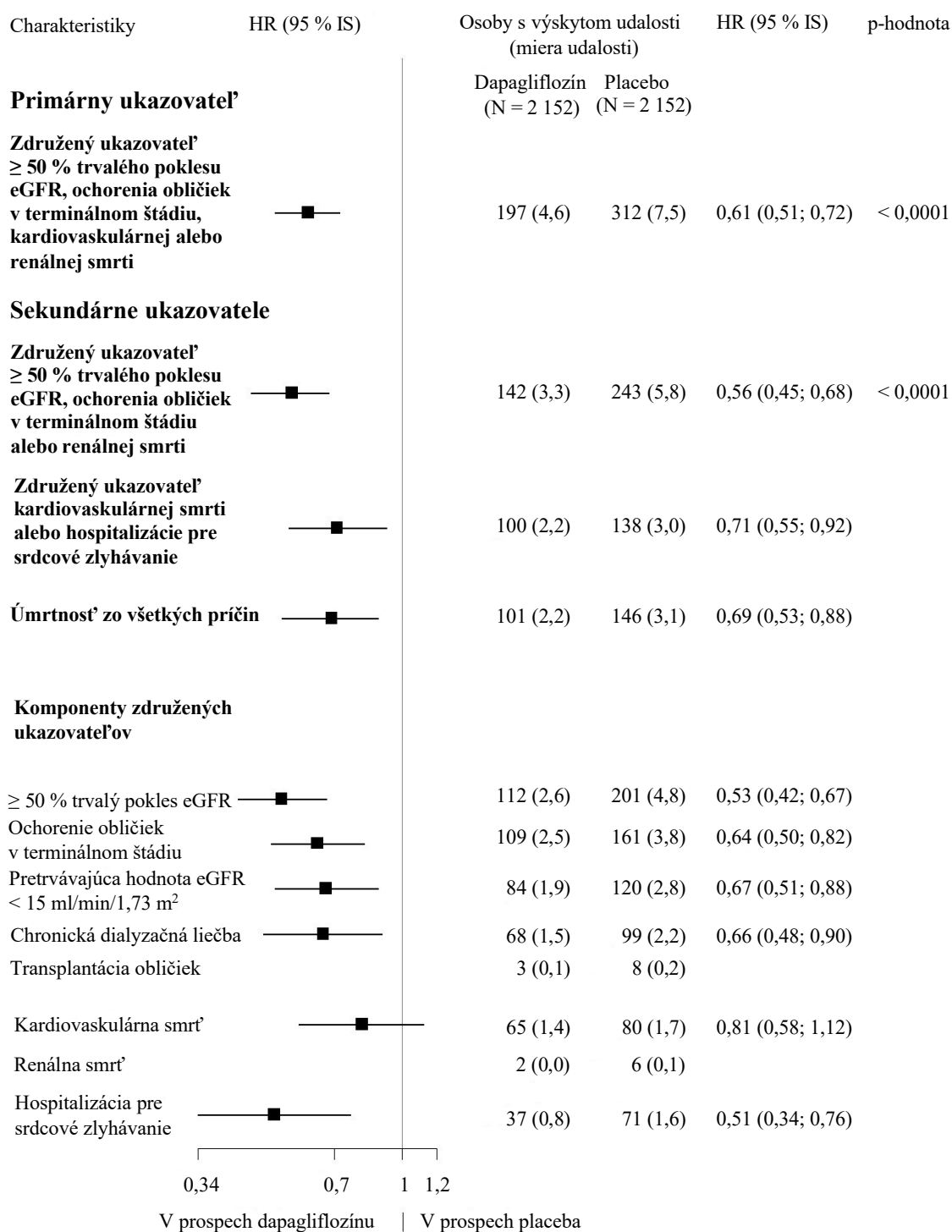
**Pacienti v riziku**

Dapagliflozín:	2152	2001	1955	1898	1841	1701	1288	831	309	31
Placebo:	2152	1993	1936	1858	1791	1664	1232	774	270	24

Pacienti v riziku predstavujú počet pacientov v riziku na začiatku obdobia.

Všetky štyri komponenty primárneho združeného cieľového ukazovateľa individuálne prispeli k účinku liečby. Dapagliflozín tiež znížil výskyt združeného cieľového ukazovateľa  $\geq 50\%$  trvalého poklesu eGFR, ochorenia obličiek v terminálnom štádiu alebo smrti z renálnych príčin a združeného cieľového ukazovateľa smrti z kardiovaskulárnych príčin a hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie. Liečba dapagliflozínom zlepšila celkové prežívanie u pacientov s chronickou chorobou obličiek za významného zníženia úmrtnosti zo všetkých príčin (obrázok 6).

**Obrázok 6: Účinky liečby na primárne a sekundárne združené cieľové ukazovatele, ich individuálne komponenty a na úmrtnosť zo všetkých príčin**



Počet prvých udalostí pre jednotlivé komponenty je skutočný počet prvých udalostí pre každý komponent a nezapočítava sa do počtu udalostí v združenom cieľovom ukazovateli.

Miery udalostí sú uvedené ako počet osôb s výskytom udalosti na 100 pacientorokov sledovania.

Odhady pomeru rizika nie sú uvedené pre podskupiny s menej ako 15 udalosťami celkovo, spolu pre obe skupiny.

Prínos liečby dapagliflozínom bol konzistentný u pacientov s chronickou chorobou obličiek s diabetes mellitus 2. typu a bez diabetu. Dapagliflozín znížil primárny združený cieľový ukazovateľ ≥ 50 % trvalého poklesu eGFR, dosiahnutia terminálneho štádia ochorenia obličiek, smrti z kardiovaskulárnych alebo renálnych príčin s HR 0,64 (95 % IS: 0,52; 0,79) u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a s HR 0,50 (95 % IS: 0,35; 0,72) u pacientov bez diabetu.

Prínos liečby dapagliflozínom oproti placebo na primárny cieľový ukazovateľ bol tiež konzistentný naprieč ďalšími kľúčovými podskupinami zahŕňajúcimi hladiny eGFR, vek, pohlavie a región.

### Pediatrická populácia

#### Diabetes mellitus 2. typu

V klinickej štúdiu u detí a dospievajúcich vo veku 10 – 24 rokov s diabetes mellitus 2. typu bolo 39 pacientov randomizovaných do skupiny s dapagliflozínom 10 mg a 33 pacientov do skupiny s placebo, ako prídavnej liečby k metformínu, inzulínu alebo kombinácii metformínu a inzulínu. Pri randomizácii bolo 74 % pacientov vo veku < 18 rokov. Upravená priemerná zmena HbA1c v 24. týždni oproti východiskovej hodnote pre dapagliflozín v porovnaní s placebo bola -0,75 % (95 % IS: -1,65; 0,15). Vo vekovej skupine < 18 rokov bola upravená priemerná zmena HbA1c pre dapagliflozín v porovnaní s placebo -0,59 % (95 % IS: -1,66; 0,48). Vo vekovej skupine ≥ 18 rokov bola priemerná zmena HbA1c oproti východiskovému stavu -1,52 % v skupine liečenej dapagliflozínom (n=9) a 0,17 % v skupine s placebo (n=6). Účinnosť a bezpečnosť boli podobné účinnosti a bezpečnosti pozorovaným v dospeljej populácii liečenej dapagliflozínom. Bezpečnosť a znášanlivosť sa dodatočne potvrdili v 28-týždňovej štúdiu s bezpečnostným rozšírením.

#### Srdcové zlyhávanie a chronická choroba obličiek

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

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

### Distribúcia

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

### Biotransformácia

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

### Eliminácia

Po podaní jednej perorálnej dávky dapagliflozínu 10 mg zdravým jedincom bol priemerný terminálny polčas dapagliflozínu v plazme ( $t_{1/2}$ ) 12,9 hodín. Priemerný celkový systémový klirens dapagliflozínu podaného intravenózne bol 207 ml/min. Dapagliflozín a súvisiace metabolity sa eliminujú hlavne vylučovaným močom, s menej ako 2 % nezmeneného dapagliflozínu. Po podaní 50 mg dávky



[<sup>14</sup>C]-dapagliflozín sa vylúčilo 96 %, 75 % v moči a 21 % v stolici. V stolici sa približne 15 % dávky vylúčilo v nezmenenej forme.

### Linearita

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

### Osobitné skupiny pacientov

#### Porucha funkcie obličiek

V rovnovážnom stave (20 mg dapagliflozínu jedenkrát denne počas 7 dní) bola priemerná systémová expozícia dapagliflozínu u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (určené meraním plazmatického klírens iohexolu) o 32 %, 60 % a 87 % vyššia ako u pacientov s diabetes mellitus 2. typu s normálnou funkciou obličiek. 24-hodinové vylučovanie glukózy močom v rovnovážnom stave značne záviselo od funkcie obličiek a u jedincov s diabetes mellitus 2. typu s normálnou funkciou obličiek sa vylúčilo 85 g glukózy/deň, u jedincov s miernou poruchou funkcie obličiek 52 g/deň, so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek 18 g/deň a so závažnou poruchou funkcie obličiek 11 g/deň. Vplyv hemodialýzy na expozíciu dapagliflozínu nie je známy. Účinok zníženej funkcie obličiek na systémovú expozíciu sa hodnotil na populačnom farmakokinetickom modeli. V súlade s predchádzajúcimi výsledkami model predpovedal u pacientov s chronickou chorobou obličiek v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek vyššiu AUC, pričom hodnota AUC sa významne nelíšila u pacientov s chronickou chorobou obličiek s diabetes mellitus 2. typu a bez diabetu.

#### Porucha funkcie pečene

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

#### Starší pacienti (≥ 65 rokov)

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

#### Pediatriká populácia

Farmakokinetika a farmakodynamika (glykozúria) u detí s diabetes mellitus 2. typu vo veku 10 – 17 rokov boli podobné farmakokinetike a farmakodynamike pozorovaným u dospelých s diabetes mellitus 2. typu.

#### Pohlavie

Priemerná  $AUC_{ss}$  dapagliflozínu u žien bola odhadom približne 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 však nepovažujú za klinicky významné.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a fertility neodhalili žiadne osobitné

riziko pre ľudí. Dapagliflozín nevyvolal nádory ani u myší ani u potkanov pri žiadnej z dávok hodnotených v rámci dvojročných štúdií karcinogenity.

### Reprodukčná a vývojová toxicita

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

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

V separátnej štúdiu prenatalného a postnatalného vývoja sa dapagliflozín podával brezivým samiciam potkanov od gestačného dňa 6 po postnatalný deň 21 a mláďatá boli lieku nepriamo vystavené *in utero* a počas dojčenia. (Vykonala sa satelitná štúdia na stanovenie expozície dapagliflozínu v mlieku a u mláďat). Zistil sa zvýšený výskyt alebo závažnosť dilatácie obličkovej panvičky u dospelých potomkov liečených samic, hoci iba pri najvyšších testovaných dávkach (expozície pre samice-matky predstavovali 1 415-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí a pre mláďatá 137-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí). Ďalšia vývojová toxicita bola obmedzená na zníženie telesnej hmotnosti mláďat v závislosti od dávky a pozorovala sa iba pri dávkach  $\geq 15$  mg/kg/deň (expozícia mláďat  $\geq 29$ -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 vývojovú toxicitu, najnižšia testovaná dávka, súvisí so systémovou expozíciou brezivých samic mnohonásobnej dávke, ktorá je približne 19-násobkom hodnoty u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke.

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

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

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

#### Filmový obal

polyvinylalkohol (E1203)  
oxid titaničitý (E171)

makrogol 3350 (E1521)  
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

### Forxiga 5 mg filmom obalené tablety

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

### Forxiga 10 mg filmom obalené tablety

Balenia po 14, 28 a 98 filmom obalených tabliet v neperforovaných kalendárnych blistroch.  
Balenia po 10x1, 30x1 a 90x1 filmom obalených tabliet v perforovaných blistroch s jednotlivou dávkou.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

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

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

### 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 30x1 (jednotlivá dávka) filmom obalených tabliet  
EU/1/12/795/005 90x1 (jednotlivá dávka) filmom obalených tabliet

### Forxiga 10 mg filmom obalené tablety

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

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 12. novembra 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. augusta 2017

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

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

## **PRÍLOHA II**

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

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

### Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

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

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 (Periodic safety update reports, PSUR)**

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

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

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP 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 (LIEČIVÁ)**

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

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

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

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

filmom obalené tablety

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

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

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

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O 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 30x1 (jednotlivá dávka) filmom obalených tabliet  
EU/1/12/795/005 90x1 (jednotlivá dávka) filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

forxiga 5 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**PERFOROVANÉ BLISTRE S JEDNOTLIVOU DÁVKOU 5 mg**

**1. NÁZOV LIEKU**

Forxiga 5 mg tablety  
dapagliflozin

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

AstraZeneca AB

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**KALENDÁROVÉ NEPERFOROVANÉ BLISTRE 5 mg**

**1. NÁZOV LIEKU**

Forxiga 5 mg tablety  
dapagliflozin

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

AstraZeneca AB

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

Pondelok Utorok Streda Štvrtok Piatok Sobota Nedeľa

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUEA 10 mg**

**1. NÁZOV LIEKU**

Forxiga 10 mg filmom obalené tablety  
dapagliflozín

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

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

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

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

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

filmom obalené tablety

10x1 filmom obalených tabliet

14 filmom obalených tabliet

28 filmom obalených tabliet

30x1 filmom obalených tabliet

90x1 filmom obalených tabliet

98 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

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

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

forxiga 10 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**PERFOROVANÉ BLISTRE S JEDNOTLIVOU DÁVKOU 10 mg**

**1. NÁZOV LIEKU**

Forxiga 10 mg tablety  
dapagliflozin

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

AstraZeneca AB

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**KALENDÁROVÉ NEPERFOROVANÉ BLISTRE 10 mg**

**1. NÁZOV LIEKU**

Forxiga 10 mg tablety  
dapagliflozin

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O 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)

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

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

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

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

#### 1. Čo je Forxiga a na čo sa používa

##### Čo je Forxiga

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

##### Na čo sa Forxiga používa

Forxiga sa používa na liečbu:

- **Cukrovky 2. typu**
  - u dospelých a detí vo veku 10 rokov a starších.
  - ak sa nedarí kontrolovať cukrovku 2. typu diétou a pohybovou aktivitou.
  - Forxiga sa môže užívať samotná alebo spolu s ďalšími liekmi na liečbu cukrovky.
  - Je dôležité, aby ste dodržiavali pokyny vášho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry týkajúce sa diéty a pohybovej aktivity.
- **Srdcového zlyhávania**
  - u dospelých (vo veku 18 rokov a starších) s príznakmi z dôvodu slabej čerpacej schopnosti srdca.
- **Chronickej choroby obličiek**
  - u dospelých so zníženou funkciou obličiek.

##### Čo je cukrovka 2. typu a ako Forxiga pomáha?

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

### **Čo je srdcové zlyhávanie a ako Forxiga pomáha?**

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

### **Čo je chronická choroba obličiek a ako Forxiga pomáha?**

- Keď máte chronickú chorobu obličiek, vaše obličky môžu postupne strácať svoju funkciu. Znamená to, že nebudú schopné čistiť a filtrovať vašu krv tak, ako by mali. Strata funkcie obličiek môže viesť k závažným zdravotným problémom a potrebe liečby v nemocnici.
- Forxiga pomáha chrániť vaše obličky pred stratou ich funkcie. U niektorých pacientov môže pomôcť predĺžiť život.

## **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Forxigu**

### **Neužívajte Forxigu**

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

### **Upozornenia a opatrenia**

#### **Ihneď kontaktujte lekára alebo vyhľadajte najbližšiu nemocnicu:**

##### **Diabetická ketoacidóza:**

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

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

##### **Nekrotizujúca fasciitída perinea:**

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

#### **Predtým, ako začnete užívať Forxigu, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru:**

- Ak máte „cukrovku 1. typu“ – typ, ktorý sa zvyčajne vyvinie v mladosti, keď vaše telo neprodukuje žiadny inzulín.

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

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

### **Cukrovka a starostlivosť o chodidlá**

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

### **Glukóza v moči**

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

### **Deti a dospievajúci**

Forxiga sa môže používať u detí vo veku 10 rokov a starších na liečbu cukrovky 2. typu. U detí mladších ako 10 rokov nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Forxiga sa neodporúča podávať deťom a dospievajúcim do veku 18 rokov na liečbu srdcového zlyhávania alebo na liečbu chronickej choroby obličiek, 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).
- 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).
- ak užívate lítium, pretože Forxiga môže znížiť množstvo lítia vo vašej krvi.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

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

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

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

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

Užívanie tohto lieku s inými liekmi s obsahom sulfonylurey alebo s inzulínom môže spôsobiť príliš nízku hladinu cukru v krvi (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 neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

## **3. Ako užívať Forxigu**

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

### **Koľko lieku užiť**

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

### **Ako užívať tento liek**

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

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

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

### **Ak užijete viac Forxigy, ako máte**

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

### **Ak zabudnete užiť Forxigu**

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

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

### **Ak prestanete užívať Forxigu**

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

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

## **4. Možné vedľajšie účinky**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Ďalšie vedľajšie účinky Forxigy:**

Časté

- pohlavná infekcia (kandidóza) penisu alebo pošvy (prejavy môžu zahŕňať podráždenie, svrbenie, nezvyčajný výtok alebo zápach)
- bolesť chrbta
- častejšie močenie ako je obvyklé alebo potreba častejšieho močenia

- zmeny v množstve cholesterolu alebo tukov v krvi (zistené v testoch)
- zvýšenie počtu červených krviniek v krvi (zistené v testoch)
- zníženie klírensu kreatinínu (zistené v testoch) na začiatku liečby
- závrat
- vyrážka

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

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

Veľmi zriedkavé

- zápal obličiek (tubulointerstiálna nefritída)

### Hlásenie vedľajších účinkov

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

## 5. Ako uchovávať Forxigu

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

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

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Forxiga obsahuje

- Liečivo je dapagliflozín.  
Jedna Forxiga 5 mg filmom obalená tableta (tableta) obsahuje monohydrát dapagliflozín propándiolu, čo zodpovedá 5 mg dapagliflozínu.  
Jedna Forxiga 10 mg filmom obalená tableta (tableta) obsahuje monohydrát dapagliflozín propándiolu, čo zodpovedá 10 mg dapagliflozínu.
- Ďalšie zložky sú:
  - jadro tablety: mikrokryštalická celulóza (E460i), laktóza (pozri časť 2 „Forxiga obsahuje laktózu“), krospondón (E1202), oxid kremičitý (E551), stearát horečnatý (E470b).
  - filmový obal: polyvinylalkohol (E1203), oxid titaničitý (E171), makrogol 3350 (E1521), 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 tablety sú dostupné v hliníkových blisteroch vo veľkostiach balení po 14, 28 alebo 98 filmom obalených tabliet v neperforovaných kalendárnych blisteroch a 30x1 alebo 90x1 filmom obalená tableta v perforovaných blisteroch s jednotlivou dávkou.

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

### **Výrobca**

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

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

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 40 809034100

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

AstraZeneca S.p.A.  
Tel: +39 02 00704500

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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 A DÔVODY ZMENY PODMIENOK ROZHODNUTIA  
(ROZHODNUTÍ) O REGISTRÁCI**

## **Vedecké závery**

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre dapagliflozín dospel Výbor pre humánne lieky (CHMP) k týmto vedeckým záverom:

Vzhľadom na dostupné údaje o dvoch postmarketingových prípadoch tubulointersticiálnej nefritídy zo spontánnych hlásení a vzhľadom na to, že tubulointersticiálna nefritída je už uvedená u iných inhibítorov SGLT2, výbor PRAC považuje kauzálny vzťah medzi dapagliflozínom a tubulointersticiálnou nefritídou za prinajmenšom opodstatnenú možnosť. Výbor PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch obsahujúcich dapagliflozín by sa mali zodpovedajúcim spôsobom upraviť a doplniť.

Vzhľadom na dostupné údaje zo štúdie mechanizmu a vzhľadom na pravdepodobný mechanizmus účinku, ktorý naznačuje možné zvýšenie klírensu lítia spôsobené dapagliflozínom, výbor PRAC považuje liekovú interakciu medzi dapagliflozínom a lítiom za prinajmenšom opodstatnenú možnosť. Výbor PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch obsahujúcich dapagliflozín by sa mali zodpovedajúcim spôsobom upraviť a doplniť.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

## **Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii**

Na základe vedeckých záverov pre dapagliflozín je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) dapagliflozín je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).