

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Forxiga 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje dapagliflozinum propandiolum monohydricum odpovídající dapagliflozinum 10 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna 10 mg tableta obsahuje 50 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Forxiga je indikován k léčbě dospělých pacientů při nedostatečné kontrole diabetu mellitu 2. typu jako přídatná léčba k dietě a fyzické aktivitě

- jako monoterapie, pokud je podávání metforminu nevhodné v důsledku intolerance.
- jako přídatná léčba k jiným léčivým přípravkům k léčbě diabetu 2. typu.

Výsledky studií ve vztahu ke kombinované léčbě s jinými léčivými přípravky, vlivy na kontrolu glykemie a kardiovaskulární příhody a studované populace viz body 4.4, 4.5 a 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Diabetes 2. typu

Doporučená dávka je 10 mg dapagliflozinu jednou denně.

Pokud je dapagliflozin podáván v kombinaci s inzulínem nebo inzulínovými sekretagogy, např. deriváty sulfonylmočoviny, lze uvažovat o snížení dávky inzulínu nebo inzulínového sekretagoga, aby se snížilo riziko hypoglykemie (viz body 4.5 a 4.8).

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Léčba přípravkem Forxiga nemá být zahájena u pacientů s glomerulární filtrační rychlostí [GFR] < 60 ml/min a léčba má být ukončena, pokud je hodnota GFR trvale nižší než 45 ml/min (viz body 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

Na základě funkce ledvin není nutná úprava dávky.

Porucha funkce jater

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

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

Starší pacienti (≥ 65 let)

Všeobecně se nedoporučuje upravovat dávku podle věku. Je třeba vzít v úvahu funkci ledvin a riziko objemové deplece (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

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

Způsob podání

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Porucha funkce ledvin

Glykemická účinnost dapagliflozinu závisí na funkci ledvin, a tedy účinnost je snížena u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin a dapagliflozin pravděpodobně není účinný u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2). U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min) byl zjištěn vyšší podíl pacientů léčených dapagliflozinem, u kterých byl zvýšený kreatinin, fosfor, parathormon (PTH) a zvýšený výskyt hypotenze ve srovnání s placebem.

Léčba přípravkem Forxiga nemá být zahájena u pacientů s GFR < 60 ml/min a léčba má být ukončena, pokud je hodnota GFR trvale nižší než 45 ml/min. Přípravek Forxiga nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR < 30 ml/min) nebo v konečném stádiu renálního selhání (ESRD).

Monitorování funkce ledvin se doporučuje provádět následujícím způsobem:

- Před zahájením podávání dapagliflozinu a dále alespoň jednou za rok (viz body 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2)
- Před zahájením souběžné léčby léčivými přípravky, které mohou snižovat funkci ledvin, a dále v pravidelných intervalech
- Při funkci ledvin s GFR < 60 ml/min alespoň 2 až 4krát za rok.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater jsou pouze omezené zkušenosti z klinického hodnocení.

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je zvýšená expozice dapagliflozinu (viz body 4.2 a 5.2).

Použití u pacientů s rizikem objemové deplece a/nebo hypotenze

V důsledku mechanismu účinku zvyšuje dapagliflozin diurézu, která může vést k mírnému snížení krevního tlaku, což bylo pozorováno v klinických studiích (viz bod 5.1), které může být více vyznačeno u pacientů s velmi vysokou glykemií.

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

V případě přítomnosti přidružených podmínek pro rozvoj objemové deplece (např. gastrointestinální onemocnění) se doporučuje provádět pečlivé sledování objemového statusu (např. fyzikálním

vyšetřením, měřením krevního tlaku, laboratorními testy včetně hematokritu a elektrolytů). U pacientů, u kterých je zjištěna objemová deplece, se doporučuje dočasné přerušování léčby dapagliflozinem až do doby, než dojde ke korekci objemové deplece (viz bod 4.8).

Diabetická ketoacidóza

U pacientů se zvýšeným rizikem diabetické ketoacidózy (DKA) je nutno užívat inhibitory společného transportéru pro sodík a glukosu (SGLT2) opatrně. Mezi pacienty s vyšším rizikem rozvoje DKA patří pacienti s nízkou funkční rezervou beta-buněk (např. pacienti s diabetem 1. typu, s diabetem 2. typu s nízkou hladinou C-peptidu, pacienti s latentním autoimunním diabetem dospělých (LADA) nebo pacienti s anamnézou pankreatitidy), pacienti ve stavu, který vede k omezení příjmu potravy nebo vážné dehydrataci, pacienti, kterým byla snížena dávka inzulínu a pacienti se zvýšenou potřebou inzulínu v důsledku akutního onemocnění, chirurgického výkonu nebo nadměrné konzumace alkoholu.

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

Před zahájením léčby dapagliflozinem je třeba na základě anamnézy pacienta zvážit faktory predisponující k rozvoji ketoacidózy.

Léčba má být přerušena u pacientů, kteří jsou hospitalizováni z důvodu velkých chirurgických výkonů nebo vážného akutního onemocnění. U těchto pacientů je doporučeno monitorovat ketony. Upřednostňuje se zjištění hodnot ketonů v krvi před zjištěním jejich hodnot v moči. Léčbu dapagliflozinem lze opět zahájit, když se hodnoty ketonů normalizují a stav pacienta je stabilizovaný.

Diabetes 2. typu

U pacientů léčených inhibitory SGLT2, včetně dapagliflozinu, byly vzácně hlášeny případy DKA, včetně život ohrožujících a smrtelných případů. V řadě případů byl klinický obraz atypický doprovázený pouze mírně zvýšenou glykemií, nižší než 14 mmol/l (250 mg/dl).

Léčba dapagliflozinem se musí ihned ukončit u pacientů s podezřením nebo diagnózou DKA.

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

Diabetes 1. typu

V klinických studiích s dapagliflozinem u diabetu 1. typu, byl hlášen vyšší výskyt příhod DKA. Dapagliflozin 10 mg se nemá používat k léčbě pacientů s diabetem 1. typu.

Nekrotizující fasciitida perinea (Fournierova gangréna)

U pacientů ženského i mužského pohlaví užívajících inhibitory SGLT2 byly po uvedení přípravků na trh hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perinea (zvané též Fournierova gangréna) (viz bod 4.8). Jde o vzácnou, ale závažnou a potenciálně život ohrožující příhodu, která vyžaduje neodkladný chirurgický zákrok a antibiotickou léčbu.

Pacienty je třeba poučit, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví kombinace příznaků zahrnujících bolest, citlivost, erytém nebo otok v oblasti genitálií nebo perinea provázených horečkou nebo malátností. Je třeba vědět, že nekrotizující fasciitidě může předcházet urogenitální infekce nebo perineální absces. V případě podezření na Fournierovu gangrénu je třeba přípravek Forxiga vysadit a rychle zahájit léčbu (zahrnující antibiotika a chirurgický débridement).

Infekce močových cest

Vylučování glukózy močí může být spojeno se zvýšeným rizikem infekcí močových cest, a proto lze uvažovat o dočasném přerušování léčby dapagliflozinem, pokud se léčí pyelonefritida nebo urosepse.

Starší pacienti (≥ 65 let)

Starší pacienti mohou být rizikovější z pohledu objemové deplece a současně je pravděpodobnější, že jsou léčeni diuretiky.

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

Srdeční selhání

Neexistují žádné zkušenosti z klinického hodnocení s dapagliflozinem ve třídě IV podle NYHA.

Amputace dolní končetiny

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

Laboratorní vyšetření moči

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

Laktosa

Tablety obsahují laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Diuretika

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

Inzulin a inzulínová sekretagoga

Inzulin a inzulínová sekretagoga, např. deriváty sulfonylurey, způsobují hypoglykemii. Ke snížení rizika hypoglykemie v kombinaci s dapagliflozinem u pacientů s diabetem 2. typu, může být vhodná nižší dávka inzulínu nebo inzulínové sekretagoga (viz body 4.2 a 4.8).

Farmakokinetické interakce

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

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

Vliv jiných léčivých přípravků na dapagliflozin

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

Při souběžném podávání dapagliflozinu a rifampicinu (induktor různých aktivních transportérů a enzymů metabolizujících léčiva) byla pozorována o 22 % nižší systémová expozice (AUC) dapagliflozinu bez klinicky významného vlivu na 24hodinovou exkreci glukosy. Nedoporučuje se

úpravovat dávkování. Nečekává se klinicky relevantní vliv v kombinaci s jinými induktory (např. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital).

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

Vliv dapagliflozinu na jiné léčivé přípravky

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

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

Nedoporučuje se monitorovat glykémii za použití metody stanovení 1,5-AG, neboť měření 1,5-AG k ověření kontroly glykémie není u pacientů, kteří užívají inhibitory SGLT2, spolehlivé. Doporučuje se používání alternativních metod ke sledování kontroly glykémie.

Pediatrická populace

Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Jakmile je zjištěno těhotenství, musí se léčba dapagliflozinem přerušit.

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Diabetes 2. typu

V klinických studiích u diabetu 2. typu bylo léčeno dapagliflozinem více než 15 000 pacientů.

Primární hodnocení bezpečnosti a snášenlivosti bylo provedeno v předem specifikované souhrnné analýze 13 placebem kontrolovaných krátkodobých (až 24 týdnů) klinických studií u 2360 subjektů léčených dapagliflozinem 10 mg a 2295 subjektů, kterým bylo podáváno placebo.

Ve studii kardiovaskulárních „outcomes“ s dapagliflozinem (viz bod 5.1), dostalo 8574 pacientů dapagliflozin 10 mg a 8569 pacientů dostávalo placebo po střední dobu expozice 48 měsíců. Celkem expozice dapagliflozinu dosáhla 30 623 pacientoroků.

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem v klinických studiích byly infekce pohlavních orgánů.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

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

Tabulka 1 Nežádoucí účinky v placebem kontrolovaných klinických studiích a peregistračních zkušenostech^a

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

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

^b Viz odpovídající odstavec níže uvádějící další informace.

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

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

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

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

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

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

ⁱ Viz bod 4.4.

^j Nežádoucí účinek byl zjištěn na základě peregistračního sledování. Vyrážka zahrnuje následující preferenční termíny, které jsou uvedeny v pořadí podle frekvence výskytu v klinických studiích: vyrážka, generalizovaná vyrážka, svědivá vyrážka, makulární vyrážka, makulo-papulární vyrážka, pustulózní vyrážka, vezikulární vyrážka a erytematózní vyrážka. V klinických studiích kontrolovaných placebem a s aktivní kontrolou (dapagliflozin, N = 5936, všechny kontroly, N = 3403) byla frekvence výskytu vyrážky podobná u dapagliflozinu (1,4 %), resp. u všech kontrol (1,4 %).

^k Hlášeno ve studii kardiovaskulárních „outcomes“ u pacientů s diabetem 2. typu. Frekvence je uvedena na základě ročního výskytu.

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

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Klinické studie u diabetu 2. typu

Vulvovaginitida, balanitida a příbuzná infekční onemocnění pohlavních orgánů

V souhrnné analýze 13 bezpečnostních studií byly hlášeny vulvovaginitida, balanitida a příbuzná infekční onemocnění pohlavních orgánů u 5,5 %, resp. 0,6 % subjektů, kterým byl podáván dapagliflozin 10 mg, resp. placebo. Většina infekcí byla mírných až středně závažných a odpovídala na úvodní standardní léčebné opatření a vzácně došlo k přerušení léčby dapagliflozinem. Tyto infekce byly častěji hlášeny u žen (8,4 % , resp. 1,2 % pro dapagliflozin, resp. placebo) a u subjektů s infekcí v anamnéze byla vyšší pravděpodobnost rekurence infekce.

Ve studii kardiovaskulárních „outcomes“ dapagliflozinu byl počet pacientů se závažnými nežádoucími příhodami genitálních infekcí malý a vyvážený: 2 pacienti v každé skupině s dapagliflozinem a placebem.

Nekrotizující fasciitida perinea (Fournierova gangréna)

U pacientů užívajících inhibitory SGLT2, včetně dapagliflozinu, byly hlášeny případy Fournierovy gangrény (viz bod 4.4).

Ve studii kardiovaskulárních „outcomes“ s dapagliflozinem u 17160 pacientů s diabetem 2. typu a střední dobou expozice 48 měsíců bylo hlášeno celkem 6 případů Fournierovy gangrény, jeden ve skupině léčené dapagliflozinem a 5 ve skupině s placebem.

Hypoglykemie

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

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

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

Ve studii, ve které byl dapagliflozin přidán k inzulínu, byly závažné hypoglykemické epizody hlášeny u 0,5 %, resp. 1,0 % subjektů léčených dapagliflozinem 10 mg plus inzulín v týdnu 24, resp. týdnu 104 a u 0,5 % subjektů, kterým bylo podáváno placebo plus inzulín v týdnu 24, resp. 104. Menší hypoglykemické epizody v týdnu 24, resp. 104 byly hlášeny u 40,3 %, resp. 53,1 % subjektů, kterým byl podáván dapagliflozin 10 mg plus inzulín a u 34,0 %, resp. 41,6 % subjektů, kterým bylo podáváno placebo plus inzulín.

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

Ve studii kardiovaskulárních „outcomes“ s dapagliflozinem nebylo pozorováno zvýšené riziko závažné hypoglykemie při léčbě dapagliflozinem ve srovnání s placebem. Závažné příhody hypoglykemie byly hlášeny u 58 (0,7 %) pacientů léčených dapagliflozinem a u 83 (1,0 %) pacientů léčených placebem.

Objemová deplece

V souhrnné analýze 13 bezpečnostních studií byly nežádoucí účinky s podezřením na objemovou depleci (zahrnující hlášení dehydratace, hypovolémie nebo hypotenze) hlášeny u 1,1 %; resp. 0,7 % subjektů, kterým byl podáván dapagliflozin 10 mg, resp. placebo. Závažné nežádoucí účinky se objevily u < 0,2 % subjektů a byly stejnoměrně rozděleny mezi dapagliflozin 10 mg a placebo (viz bod 4.4).

Ve studii kardiovaskulárních „outcomes“ s dapagliflozinem byl počet příhod s podezřením na objemovou depleci mezi léčebnými skupinami vyvážený: 213 (2,5 %), resp. 207 (2,4 %) ve skupinách s dapagliflozinem, resp. s placebem. Závažné nežádoucí příhody byly hlášeny u 81 pacientů (0,9 %), resp. u 70 pacientů (0,8 %) ve skupině s dapagliflozinem, resp. placebem. Příhody byly obecně vyvážené mezi léčebnými skupinami a v rámci podskupin věk, užívání diuretik, krevní tlak a užívání ACE-I/ARB. U pacientů s výchozí hodnotou eGFR < 60 ml/min/1,73 m² bylo 19 závažných příhod podezřelých z objemové deplece ve skupině s dapagliflozinem a 13 příhod ve skupině s placebem.

Diabetická ketoacidóza

Ve studii kardiovaskulárních „outcomes“ s dapagliflozinem se střední dobou expozice 48 měsíců, byly hlášeny příhody DKA u 27 pacientů ve skupině léčené dapagliflozinem 10 mg a u 12 pacientů ve skupině s placebem. Příhody se vyskytovaly rovnoměrně po celou dobu studie. Z 27 pacientů s příhodami DKA ve skupině s dapagliflozinem bylo v čase příhody 22 pacientů léčeno současně inzulínem. Spouštěcí faktory pro výskyt DKA byly očekávané pro populaci s diabetes mellitus 2. typu (viz bod 4.4).

Infekce močových cest

V souhrnné analýze 13 bezpečnostních studií byly infekce močových cest byly častěji hlášeny u dapagliflozinu 10 mg ve srovnání s placebem (4,7 %, resp. 3,5 %; viz bod 4.4). Většina infekcí byla mírná až středně závažná a subjekty hodnocení reagovaly na úvodní podávání standardní léčby a

vzácně došlo k přerušení léčby dapagliflozinem. Tyto infekce byly častější u žen a u subjektů s předchozí anamnézou byla vyšší pravděpodobnost rekurence infekce.

Ve studii kardiovaskulárních „outcomes“ s dapagliflozinem byly hlášeny závažné příhody infekcí močových cest méně často u dapagliflozinu 10 mg ve srovnání s placebem, 79 (0,9 %) příhod resp. 109 (1,3 %) příhod.

Zvýšený kreatinin

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

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

Ve studii kardiovaskulárních „outcomes“ s dapagliflozinem, zahrnující starší pacienty a pacienty s poruchou funkce ledvin (eGFR nižší než 60 ml/min/1,73 m²), klesala hodnota eGFR v čase v obou léčebných skupinách. Po 1 roce byla průměrná hodnota eGFR mírně nižší a po 4 letech byla průměrná hodnota eGFR mírně vyšší ve skupině s dapagliflozinem ve srovnání se skupinou s placebem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii diabetu, inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2), ATC kód: A10BK01

Mechanismus účinku

Dapagliflozin je velmi účinný (K_i 0,55 nM) selektivní a reverzibilní inhibitor SGLT2.

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

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

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

Farmakodynamické účinky

U zdravých dobrovolníků a u pacientů s diabetem 2. typu bylo pozorováno zvýšené vylučování glukosy močí po podání dapagliflozinu. U subjektů s diabetes mellitus 2. typu bylo pozorováno vylučování přibližně 70 g glukosy do moči za den (odpovídající 280 kcal/den) po podávání dapagliflozinu 10 mg denně po dobu 12 týdnů. Průkaz dlouhodobé exkrece glukosy byl podán u subjektů s diabetem 2. typu, kterým byl podáván dapagliflozin 10 mg po dobu 2 let.

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

Přechodně (po dobu 3-7 dnů) bylo zvýšeno též vylučování kyseliny močové do moči a bylo doprovázeno trvalým snížením sérové koncentrace kyseliny močové. Po 24 týdnech bylo snížení sérové koncentrace kyseliny močové v rozmezí -48,3 až -18,3 mikromolů/l (-0,87 až -0,33 mg/100 ml).

Klinická účinnost a bezpečnost

Diabetes mellitus 2. typu

Nedílnou součástí léčby diabetu 2. typu je jak zlepšení glykemické kontroly, tak snížení kardiovaskulární morbidity a mortality.

Bylo provedeno čtrnáct dvojitě zaslepených randomizovaných kontrolovaných klinických studií u 7056 subjektů s diabetem mellitem 2. typu za účelem zhodnocení účinnosti na glykemii a bezpečnosti přípravku Forxiga; dapagliflozin byl v těchto studiích podáván celkem 4737 subjektům. Ve 12 studiích byla doba léčby 24 týdnů, v 8 studiích s dlouhodobým pokračováním v rozmezí od 24 do 80 týdnů (až do celkové doby trvání studie 104 týdnů), jedna studie s 28týdenní dobou léčby a jedna studie trvala 52 týdnů s dlouhodobým prodloužením studie o 52 a 104 týdnů (celková doba

trvání studie 208 týdnů). Průměrná doba trvání diabetu byla v rozmezí 1,4 až 16,9 roku. Padesát procent (50 %) subjektů mělo lehkou poruchu funkce ledvin a 11 % středně těžkou poruchu funkce ledvin. 51 % subjektů byli muži, 84 % subjektů běloši, 8 % asiáté, 3 % černoši a 3 % subjektů jiné rasy. Osmdesát jedna procent (81 %) subjektů mělo index tělesné hmotnosti (BMI) ≥ 27 . Dále byly provedeny dvě 12týdenní, placebem kontrolované studie u pacientů s neadekvátně kontrolovaným diabetem a hypertenzí.

Byla provedena studie kardiovaskulárních „outcomes“ (DECLARE) s dapagliflozinem 10 mg ve srovnání s placebem u 17 160 pacientů s diabetem 2. typu, kteří měli nebo neměli potvrzené kardiovaskulární onemocnění, aby se vyhodnotil účinek na kardiovaskulární a renální příhody.

Kontrola glykemie

Monoterapie

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

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

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

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

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

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

^cNejmenší čtverec průměrné hodnoty upravené na výchozí hodnotu

*hodnota $p < 0,0001$ proti placebu

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

Přídavná kombinovaná léčba

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

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

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

^aLOCF: Poslední provedené sledování

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

^cPrůměr nejmenších čtverců upravený na výchozí hodnotu

^dNení inferiorní vůči glipizid + metformin

*hodnota $p < 0,0001$

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

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

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

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

¹Metformin ≥ 1500 mg/den;

²sitagliptin 100 mg/den

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

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

^cPrůměr nejmenších čtverců upravený na výchozí hodnotu

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

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

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

	Kombinace přidání k			
	Derivát sulfonylmočoviny (glimepirid ¹)		Derivát sulfonylmočoviny + metformin ²	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N^a	151	145	108	108
HbA1c (%)^b				
Výchozí hodnota (průměr)	8,07	8,15	8,08	8,24
Změna vs. výchozí hodnota ^c	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Rozdíl vs. placebo ^c (95% CI)	(-0,86; -0,51)		(-0,89; -0,49)	
Subjekty (%), které dosáhly:				
HbA1c < 7% (LOCF)^d	31,7*	13,0	31,8*	11,1
Upraveno na výchozí hodnotu				
Tělesná hmotnost (kg) (LOCF)^d				
Výchozí hodnota (průměr)	80,56	80,94	88,57	90,07
Změna vs. výchozí hodnota ^c	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Rozdíl vs. placebo ^c (95% CI)	(-2,17; -0,92)		(-2,79; -1,35)	

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

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

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

^cPrůměr nejmenších čtverců upravený na výchozí hodnotu

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

^eLRM: Longitudinální analýza opakovaných měření

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

V kombinaci s metforminem u dříve neléčených pacientů

Celkem 1236 dříve neléčených pacientů s neadekvátní kontrolou diabetu 2. typu ($HbA1c \geq 7,5\%$ a $\leq 12\%$) se zúčastnilo dvou studií s aktivní kontrolou trvajících 24 týdnů, které hodnotily účinnost a bezpečnost dapagliflozinu (5 mg nebo 10 mg) v kombinaci s metforminem u dříve neléčených pacientů ve srovnání s léčbou jednotlivými léčivými látkami.

Léčba dapagliflozinem 10 mg v kombinaci s metforminem (až 2000 mg denně) přinesla významné zlepšení hodnoty HbA1c ve srovnání s podáváním jednotlivých složek (tabulka 7) a vedla k vyššímu snížení plazmatické glukosy nalačno (FPG) (ve srovnání s podáváním jednotlivých složek) a tělesné hmotnosti (ve srovnání s metforminem).

Tabulka 7 Výsledky ve 24. týdnu (LOCF^a) ve studii s aktivní kontrolou kombinované léčby dapagliflozinem a metforminem u dříve neléčených pacientů

Parametr	Dapagliflozin 10 mg + Metformin	Dapagliflozin 10 mg	Metformin
N ^b	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA1c (%)			
Výchozí hodnota (průměr)	9,10	9,03	9,03
Změna ve srovnání s výchozí hodnotou ^c	-1,98	-1,45	-1,44
Rozdíl ve srovnání s dapagliflozinem ^c	-0,53*		
(95 % CI)	(-0,74; -0,32)		
Rozdíl ve srovnání s metforminem ^c	-0,54*	-0,01	
(95 % CI)	(-0,75; -0,33)	(-0,22; 0,20)	

^aLOCF: poslední provedené sledování (před záchrannou léčbou pro potřebné pacienty).

^bVšichni randomizovaní pacienti, kteří užili alespoň jednu dávku dvojitě zaslepeného studijního léku během krátkodobého dvojitě zaslepeného období.

^cPrůměr nejmenších čtverců upravený na výchozí hodnotu.

*Hodnota $p < 0,0001$.

Kombinovaná léčba s exenatidem s prodlouženým uvolňováním

Ve 28týdenní dvojitě zaslepené studii s aktivní kontrolou byla srovnávána kombinace dapagliflozinu a exenatidu s prodlouženým uvolňováním (agonista receptoru GLP-1) se samotným dapagliflozinem, resp. samotným exenatidem s prodlouženým uvolňováním u subjektů s nedostatečnou kontrolou glykemie na samotném metforminu ($HbA1c \geq 8\%$ a $\leq 12\%$). Všechny léčebné skupiny zaznamenaly snížení hodnoty HbA1c ve srovnání s výchozí hodnotou. Skupina s kombinovanou léčbou dapagliflozinem 10 mg a exenatidem s prodlouženým uvolňováním vykazovala vyšší snížení hodnoty HbA1c od výchozí hodnoty ve srovnání s podáním samotného dapagliflozinu, resp. s podáním samotného exenatidu s prodlouženým účinkem (tabulka 8).

Tabulka 8. Výsledky jedné 28týdenní studie s dapagliflozinem a exenatidem s prodlouženým uvolňováním ve srovnání se samotným dapagliflozinem, resp. se samotným exenatidem s prodlouženým uvolňováním, v kombinaci s metforminem (intent to treat pacienti)

Parametr	Dapagliflozin 10 mg QD +	Dapagliflozin 10 mg QD +	Exenatid 2 mg s prodlouženým uvolňováním QW +
	Exenatid 2 mg s prodlouženým uvolňováním QW	Placebo QW	Placebo QD
N	228	230	227
HbA1c (%)			
Výchozí hodnota (průměr)	9,29	9,25	9,26
Změna vs. výchozí hodnota ^a	-1,98	-1,39	-1,60
Průměrný rozdíl změny ve srovnání s výchozí hodnotou pro kombinaci a samotný léčivý přípravek (95% CI)		-0,59* (-0,84; -0,34)	-0,38** (-0,63; -0,13)
Subjekty, které dosáhly HbA1c < 7 % (%)	44,7	19,1	26,9
Tělesná váha (kg)			
Výchozí hodnota (průměr)	92,13	90,87	89,12
Změna ve srovnání s výchozí hodnotou ^a	-3,55	-2,22	-1,56
Průměrný rozdíl změny ve srovnání s výchozí hodnotou pro kombinaci a samotný léčivý přípravek (95% CI)		-1,33* (-2,12; -0,55)	-2,00* (-2,79; -1,20)

QD = jednou denně, QW = jednou týdně, N = počet pacientů, CI = interval spolehlivosti.

^a Upravené průměry nejmenších čtverců (LS průměry) a rozdíl(y) léčebných skupin pro změnu ve srovnání s výchozí hodnotou ve 28. týdnu jsou modelovány za pomoci smíšeného modelu s opakovaným měřením (MMRM) zahrnujícím léčbu, oblast, stratifikaci výchozí hodnoty HbA1c (< 9,0 % nebo ≥ 9,0 %), týden a interakci podle týdne léčby jako fixní faktory a výchozí hodnoty jako kovariační faktory.

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

Všechny hodnoty p jsou upraveny na multiplicitu.

Analýza nezahrnuje měření po záchranné léčbě a po předčasném ukončení léčby studijním léčivým přípravkem.

Hladina plazmatické glukosy nalačno

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

Kombinovaná léčba dapagliflozinem 10 mg a exenatidem s prodlouženým uvolňováním vedla k významně většímu snížení FPG ve 28. týdnu: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl) ve srovnání se samotným dapagliflozinem -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) p < 0,001), resp. samotným exenatidem -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) (p < 0,001).

Ve studii zaměřené na pacienty s diabetem s eGFR ≥ 45 až < 60 ml/min/1,73 m², vedla léčba dapagliflozinem ke snížení FPG ve 24. týdnu: -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) ve srovnání s -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) pro placebo (p = 0,001).

Postprandiální hladina glukosy

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

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

Kombinovaná léčba dapagliflozinem 10 mg a exenatidem s prodlouženým uvolňováním vedla ve 28. týdnu k významně většímu snížení postprandiální hladiny glukosy 2 hodiny po jídle ve srovnání s kterýmkoliv léčivým přípravkem samotným

Tělesná hmotnost

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

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

Kombinace dapagliflozinu 10 mg a exenatidu s prodlouženým uvolňováním prokázala významně větší snížení tělesné hmotnosti ve srovnání s kterýmkoli léčivým přípravkem samotným (tabulka 8).

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

Krevní tlak

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

Kombinovaná léčba dapagliflozinem 10 mg a exenatidem s prodlouženým uvolňováním vedla k významně většímu snížení systolického krevního tlaku ve 28. týdnu ($-4,3$ mmHg) ve srovnání se samotným dapagliflozinem ($-1,8$ mmHg, $p < 0,05$), resp. samotným exenatidem s prodlouženým uvolňováním ($-1,2$ mmHg, $p < 0,01$).

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

Ve studii zaměřené na pacienty s diabetem s $eGFR \geq 45$ až < 60 ml/min/1,73 m², vedla léčba dapagliflozinem ke snížení systolického krevního tlaku v sedě ve 24. týdnu: $-4,8$ mmHg ve srovnání s $-1,7$ mmHg pro placebo ($p < 0,05$).

Kontrola glykemie u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin CKD 3A ($eGFR \geq 45$ až < 60 ml/min/1,73 m²)

Účinnost dapagliflozinu byla hodnocena ve studii zaměřené na pacienty s diabetem s eGFR ≥ 45 až < 60 ml/min/1,73 m², kteří měli nedostatečnou kontrolu glykemie při obvyklé péči. Léčba dapagliflozinem vedla ke snížení HbA1c a tělesné hmotnosti ve srovnání s placebem (tabulka 9).

Tabulka 9. Výsledky placebem kontrolované studie dapagliflozinu u pacientů s diabetem s eGFR ≥ 45 až < 60 ml/min/1,73 m² ve 24. týdnu

	Dapagliflozin ^a 10 mg	Placebo ^a
N^b	159	161
HbA1c (%)		
Výchozí hodnota (průměr)	8,35	8,03
Změna od výchozí hodnoty ^b	-0,37	-0,03
Rozdíl od placeba ^b (95% CI)	-0,34* (-0,53; -0,15)	
Tělesná hmotnost (kg)		
Výchozí hodnota (průměr)	92,51	88,30
Procentuální změna od výchozí hodnoty ^c	-3,42	-2,02
Rozdíl v procentuální změně od placeba ^c (95% CI)	-1,43* (-2,15; -0,69)	

^a Metformin nebo metformin hydrochlorid byly součástí obvyklé péče u 69,4 %, resp. 64,0 % pacientů na dapagliflozinu, resp. placebu.

^b Průměr nejmenších čtverců upravený na výchozí hodnotu

^c Odvozeno od průměru nejmenších čtverců upravených na výchozí hodnotu

* $p < 0.001$

Pacienti s bazální hodnotou HbA1c ≥ 9 %

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

Kardiovaskulární a renální „outcomes“

Vliv dapagliflozinu na kardiovaskulární „outcomes“ (DECLARE) byla mezinárodní multicentrická randomizovaná dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná klinická studie provedená za účelem zjištění vlivu dapagliflozinu na kardiovaskulární „outcomes“ ve srovnání s placebem, když byl dapagliflozin přidán ke standardní léčbě. Všichni pacienti měli diabetes mellitus 2. typu a buďto nejméně dva další kardiovaskulární rizikové faktory (věk ≥ 55 let u mužů nebo ≥ 60 let u žen a jeden nebo více dalších rizikových faktorů jako je dyslipidemie, hypertenze nebo současné používání tabáku) nebo potvrzené kardiovaskulární onemocnění.

Z celkového počtu 17 160 randomizovaných pacientů mělo 6974 pacientů (40,6 %) potvrzené kardiovaskulární onemocnění a 10 186 pacientů (59,4%) nemělo potvrzené kardiovaskulární onemocnění. 8582 pacientů bylo randomizováno do ramene s dapagliflozinem 10 mg a 8578 pacientů do ramene s placebem a pacienti byli sledováni po dobu 4,2 let (medián).

Průměrný věk studované populace byl 63,9 let; 37,4 % ženského pohlaví. Celkem 22,4 % mělo diabetes po dobu ≤ 5 let, průměrné trvání diabetu bylo 11,9 let. Průměrná hodnota HbA1c byla 8,3 % a průměrná hodnota BMI byla 32,1 kg/m².

Na začátku studie mělo 10,0 % pacientů v anamnéze srdeční selhání. Průměrná hodnota eGFR byla 85,2 ml/min/1,73 m²; 7,4 % pacientů mělo hodnotu eGFR < 60 ml/min/1,73 m² a 30,3 % pacientů mělo mikro- nebo makroalbuminurii (poměr albuminu ke kreatininu v moči [UACR] ≥ 30 až ≤ 300 mg/g nebo > 300 mg/g).

Na začátku studie většina pacientů (98 %) užívala jeden nebo více léčivých přípravků k léčbě diabetu včetně metforminu (82 %); inzulinu (41 %) a derivátů sulfonylmočoviny 43 %.

Primárními cílovými parametry byly čas do první složené příhody úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarkt myokardu nebo ischemická cévní mozková příhoda (MACE) a čas do první složené příhody hospitalizace pro srdeční selhání nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Sekundárními cílovými parametry byly složený renální cílový parametr a úmrtí ze všech příčin.

Závažné kardiovaskulární příhody

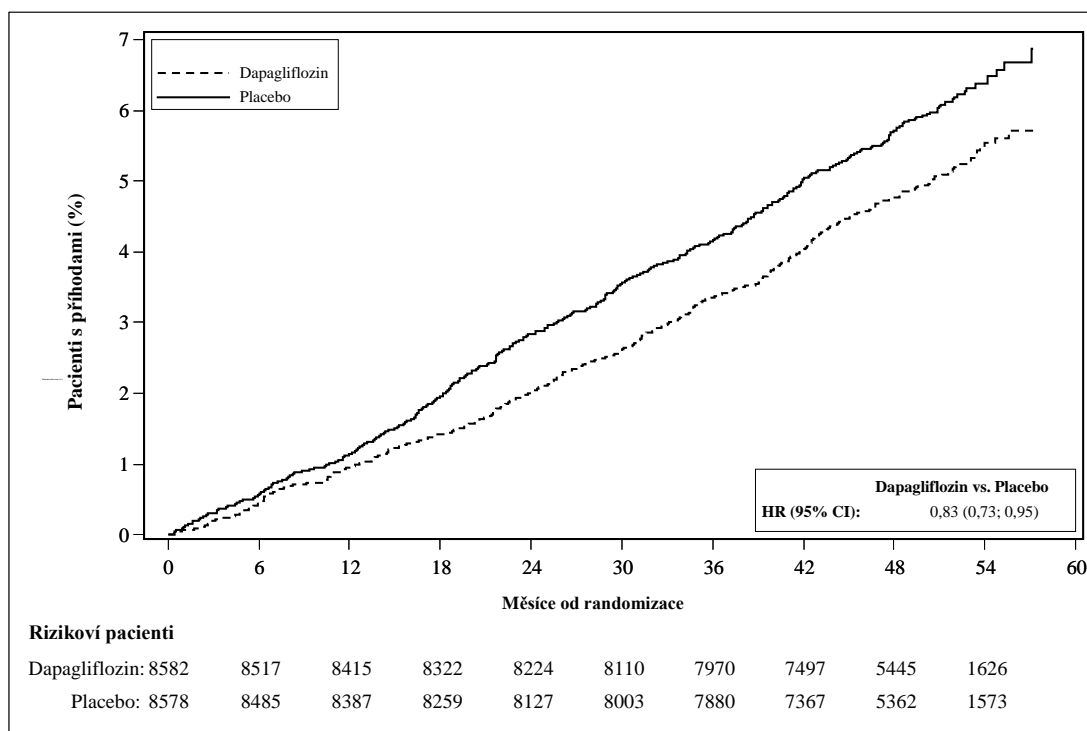
Byla prokázána non-inferiorita dapagliflozinu 10 mg ve srovnání s placebem u složeného parametru úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarktu myokardu nebo ischemické cévní mozkové příhody (jednostranná hodnota $p < 0,001$).

Srdeční selhání nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin

Dapagliflozin 10 mg prokázal superioritu ve srovnání s placebem v prevenci kombinované hospitalizace pro srdeční selhání nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin (obrázek 1). Rozdíl v léčebném účinku byl akcentován hospitalizacemi pro srdeční selhání a nebyl zjištěn pro úmrtí z kardiovaskulárních příčin (obrázek 2).

Prospěch z léčby dapagliflozinem ve srovnání s placebem byl pozorován u pacientů s potvrzeným kardiovaskulárním onemocněním i bez kardiovaskulárního onemocnění, u pacientů se srdečním selháním i bez srdečního selhání na počátku léčby a byl konzistentní ve všech klíčových podskupinách zahrnujících věk, pohlaví, funkci ledvin (eGFR) a region.

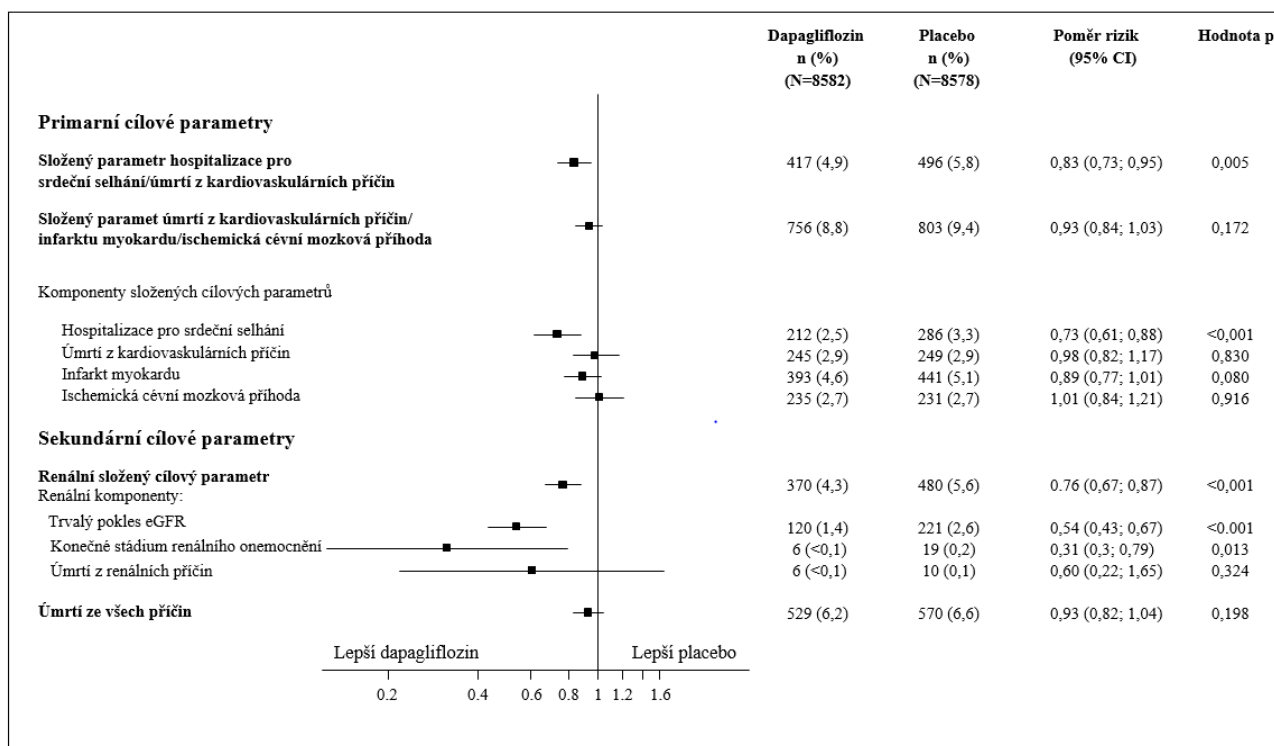
Obrázek 1: Čas do první hospitalizace pro srdeční selhání nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin



Rizikovní pacienti zahrnují počet ohrožených pacientů na začátku sledovaného období.
HR=poměr rizik CI=interval spolehlivosti.

Výsledky týkající se primárních a sekundárních cílových parametrů jsou uvedeny na Obrázku 2. Pro MACE nebyla prokázána superiorita dapagliflozinu ve srovnání s placebem ($p = 0,172$). Složený renální cílový parametr a mortalita ze všech příčin proto nebyly testovány jako součást konfirmační vyšetřovací metody.

Obrázek 2: Vliv léčby na primární složené cílové parametry a jejich komponenty, resp. sekundární cílové parametry a jejich komponenty



Složený renální cílový parametr definovaný jako: trvale potvrzený pokles $\geq 40\%$ eGFR na eGFR < 60 ml/min/1,73 m² a/nebo konečné stádium renálního onemocnění (dialýza ≥ 90 dnů nebo transplantace ledvin, potvrzená hodnota eGFR < 15 ml/min/1,73 m² trvale) a/nebo úmrť z renálních nebo kardiovaskulárních příčin.

Hodnoty p jsou oboustranné. Hodnoty p pro sekundární složené renální cílové parametry a jednotlivé komponenty jsou nominální. Nominální hodnoty p jsou také uvedeny pro jednotlivé komponenty. Čas do první příhody byl analyzován v modelu proporcionálních rizik dle Coxe. Počet prvních příhod pro jednotlivé komponenty je skutečný počet prvních příhod pro každou komponentu a nezvyšuje počet příhod ve složeném cílovém parametru.

CI=interval spolehlivosti.

Nefropatie

Dapagliflozin snížil výskyt příhod složeného parametru potvrzeného trvalého poklesu eGFR, konečného stadia renálního onemocnění a úmrť z renálních nebo kardiovaskulárních příčin. Rozdíl mezi skupinami byl ovlivněn zejména snížením výskytu příhod z renálních příčin; trvalým poklesem eGFR, konečným stádiem renálního onemocnění a úmrť z renálních příčin (obrázek 2).

Poměr rizik pro dobu do nefropatie (trvalý pokles eGFR, konečné stádium renálního onemocnění a úmrť z renální příčiny) byl 0,53 (95 % CI 0,43; 0,66) pro dapagliflozin ve srovnání s placebem.

Dále dapagliflozin snížil nový výskyt trvalé albuminurie (poměr rizik 0,79 [95 % CI 0,72; 0,87]) a vedl k větší regresi makroalbuminurie (poměr rizik 1,82 [95 % CI 1,51; 2,20]) ve srovnání s placebem.

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Distribuce

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

Biotransformace

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

Eliminace

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

Linearita

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

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Subjekty s diabetem 2. typu a lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin (stanoveným na podkladě plazmatické clearance iohexolu) měly v rovnovážném stavu (dapagliflozin 20 mg denně po dobu 7 dnů) vyšší expozici dapagliflozinu v průměru o 32 %, resp. 60 %, resp. 87 % než subjekty s diabetem 2. typu a normální funkcí ledvin. Vylučování glukosy ledvinami za 24 hodin v rovnovážném stavu je velmi závislé na funkci ledvin a u subjektů s normální funkcí ledvin, resp. lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin se vyloučilo 85, 52, 18, resp. 11 g glukosy/den. Vliv hemodialýzy na expozici dapagliflozinu není znám.

Porucha funkce jater

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

Starší pacienti (≥ 65 let)

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

Pediatrická populace

U pediatrické populace nebyla farmakokinetika studována.

Pohlaví

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

Rasa

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

Tělesná hmotnost

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Reprodukční a vývojová toxicita

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

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

V jiné studii zaměřené na prenatální a postnatální vývoj byly podávány dávky březím samicím od 6. gestačního dne až do 21. postnatálního dne a mláďata byla nepřímě exponována v děloze a v průběhu laktace. (Byla provedena doprovodná studie ke zhodnocení expozice dapagliflozinu mlékem a v průběhu březosti). U dospělých potomků léčených samic byl pozorován zvýšený výskyt nebo závažnost dilatace ledvinných pánviček po podávání nejvyšší testované dávky (expozice dapagliflozinu u samic, resp. mláďat byla 1415krát, resp. 137krát vyšší než u lidí po podání maximální doporučené dávky). Další vývojová toxicita byla omezena na snížení hmotnosti mláďat závislé na podávané dávce a byla pozorována pouze u dávek ≥ 15 mg/kg/den (což představuje expozici mláďat, která ≥ 29 krát převyšuje hodnoty u lidí po podání maximální doporučené dávky). Toxicita u samic byla zřejmá pouze u nejvyšší testované dávky a omezená na přechodné snížení tělesné hmotnosti a spotřebu potravy. Dávková úroveň, kdy nebyl zaznamenán žádný nežádoucí účinek z pohledu vývojové toxicity (NOAEL), odpovídá opakované systémové expozici samic, která převyšuje přibližně 19krát hodnotu expozice u lidí po podání maximální doporučené dávky.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrytalická celuloza (E460i)

Laktosa

Krospovidon (E1202)

Oxid křemičitý (E551)

Magnesium-stearát (E470b)

Potahová vrstva

Polyvinylalkohol (E1203)

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 3350

Mastek (E553b)

Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al blistr.

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

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Švédsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/12/795/006 14 potahovaných tablet

EU/1/12/795/007 28 potahovaných tablet

EU/1/12/795/008 98 potahovaných tablet

EU/1/12/795/009 30 x 1 (jednotlivá dávka) potahovaná tableta

EU/1/12/795/010 90 x 1 (jednotlivá dávka) potahovaná tableta

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. listopadu 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 28. srpna 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

19.11.2019

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