

Jak dnes indikujeme perorální antidiabetika (od metforminu ke gliptinům a gliflozinům)

Štěpán Svačina

III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn

Diabetes mellitus 2. typu léčíme dnes postupným přidáváním antidiabetik od monoterapie k dvojkombinacím, trojkombinacím i vícekombinacím léků. Metformin zůstává zatím lékem první volby, pokud je snášen a pokud není kontraindikován. V dalším kroku máme širokou možnost volby nejméně 5 skupin léků. Nové algoritmy používané ve Spojených státech zavádějí určitou preferenci inkretinové léčby (gliptiny a inkretinová analoga) a nové skupiny gliflozinů před tradičními postupy. Indikaci antidiabetik tak čekají v nejbližších letech buď velké změny nebo minimálně diskuse o preferenci jednotlivých lékových skupin včetně skupin v diabetologii nových.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu – gliptiny – glifloziny – inkretinová léčba – metformin – perorální antidiabetika

How we indicate oral antidiabetics today (from metformin to gliptins and gliflozins)

Summary

Today we treat Type 2 diabetes mellitus by gradually adding antidiabetics from monotherapy to double, triple and multi combinations of medicines. Metformin still remains the first-line medicine, if well tolerated and not contraindicated. In the next step, we have a wide choice of 5 groups of medicines at least. The new algorithms used in the U.S.A. introduce some degree of preference for the incretin therapy (gliptins and incretin analogues) and the new groups of gliflozins over the standard treatments. In the near future, the indication of antidiabetics is therefore about to undergo big changes or at least a discussion about the preferences of the individual groups of medicines including those new to diabetology.

Key words: gliflozins – gliptins – incretin therapy – metformin – oral antidiabetics – type 2 diabetes mellitus

Úvod

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je závažné onemocnění a jeho léčba zaznamenala v posledních desetiletích významné úspěchy. Daří se korigovat hyperglykémii, snižovat výskyt specifických komplikací diabetu, snižovat kardiovaskulární i onkologické riziko. Součástí léčby DM2T je komplexní edukace o dietě a fyzické aktivitě. U pacientů s obezitou by se nemělo zapomínat na výkony barietrické chirurgie. Přesto je léčba diabetu 2. typu spojována především s farmakoterapií. Indikovat dnes perorální antidiabetika není jednoduché, zejména proto, že máme velmi mnoho možností volby a můžeme postupovat velmi individuálně.

Farmaka používaná v léčbě diabetu

Léčbu antidiabetiky indikujeme dnes u každého diabetika 2. typu, a dnes by tedy neměl existovat diabetik léčený jen dietou. Metformin dokonce indikujeme již

u pacientů s prediabetem, pokud jsou přítomny další významné rizikové faktory aterosklerózy. Při léčbě diabetu přitom můžeme vybírat z 9 skupin antidiabetik (metformin, deriváty sulfonylurey, glinidy, inzulinové senzitizery, inhibitory glukozidázy, inkretinová analoga, gliptiny, glifloziny a inzulin). Ve Spojených státech mají navíc k dispozici 3 další skupiny antidiabetik (sekvestranty žlučových kyselin, speciální formu bromokriptinu a analoga amylinu). Stanovit nějaké konkrétní doporučené pořadí farmak je velmi obtížné.

Algoritmy farmakoterapie diabetu 2. typu

Konkrétní volbu antidiabetik provádíme u nás obvykle dle konsenzu EASD a ADA [1]. Tento algoritmus je dnes všeobecně známý a opakovaně publikovaný i u nás [2,3]. Lékem volby je podle tohoto již 2 roky starého algoritmu metformin a ve druhém kroku máme možnost volit jeden z 5 léků, z nichž žádný není preferován (deriváty sulfonyl-

urey, inzulínové senzitivizéry, gliptiny, inkretinová analoga a bazální inzulín). Přihlížet přitom můžeme k mnoha faktorům, např. k hmotnosti, přítomnosti komorbidit, riziku hypoglykemie i k ekonomickým faktorům. Je proto logické, že s ohledem na hůře sociálně postavené země i pacienty je ponechána možnost léčit léky rizikovými z hlediska hypoglykemie stále již v druhém kroku.

Zajímavější je proto dnes nový algoritmus AACE (Americké asociace klinických endokrinologů), která sdružuje více specializovaných diabetologů než ADA. Již u prediabetu připouští tento algoritmus [4,5] za určitých okolností vedle metforminu i použití akarbozy, inzulínových senzitivizérů a inkretinových analog. V terapii DM2T pak

u monoterapie připouští podání více léků, které by měly být zvažovány v určitém pořadí (tab. 1). Podle výše glykovaného hemoglobinu navíc algoritmus připouští přímou volbu dvojkombinace resp. trojkombinace. Možná celosvětová akceptace tohoto algoritmu by vnesla do volby kombinací antidiabetik jasnější světlo.

Speciální situací je volba antidiabetik při omezené funkci ledvin. V této situaci je třeba se důsledně řídit SPC jednotlivých léků, které shrnuje tab. 2. V každém případě máme dnes při onemocnění ledvin daleko širší možnosti volby antidiabetik než před 10 lety. Volba léků je v těchto případech velmi individuální a pořadí doporučených léků není zatím zcela jasné. Vždy je u těchto

Tab. 1. Algoritmus AACE 2013 v léčbě DM2T

pořadí léků vhodných pro monoterapii	metformin, agonisté GLP1 receptorů, gliptiny, inhibitory α -glukozidázy (za určitých okolností připuštěny i glifloziny, tiazolidindiony a deriváty sulfonylurey)
pořadí léků vhodných jako druhé do dvojkombinace	agonisté GLP1 receptorů, gliptiny, inzulínové senzitivizéry, glifloziny, bazální inzulín, sekvestranty žlučových kyselin, bromokriptin, inhibitory α -glukozidázy, deriváty sulfonylurey resp. glinidy
pořadí léků vhodných jako třetí do trojkombinace	agonisté GLP1 receptorů, inzulínové senzitivizéry, glifloziny, bazální inzulín, gliptiny, sekvestranty žlučových kyselin, bromokriptin, inhibitory α -glukozidázy, deriváty sulfonylurey resp. glinidy

Tab. 2. Použití antidiabetik při chronickém onemocnění ledvin (dle stupňů CKD) na základě SPC jednotlivých přípravků

	lehká RI CKD 2	střední RI CKD 3	těžká RI CKD 4	selhání ledvin/dialýza CKD 5
clearance kreatininu ml/min	60–90	30–60	15–30	0–15
clearance kreatininu ml/s	1,0–1,5	0,5–1,0	0,25–0,5	0–0,25
metformin				
gliklazid MR				
glimepirid				
gliquidon (pouze 5 % ledvinami)				
glibenklamid				
glipizid	dávkování konzervativní, zvyšování dávky obezřetně			
repaglinid (pouze 8 % ledvinami)	postupovat obezřetně při titraci			
pioglitazon				
sitagliptin		snížit dávku na 50 mg 1× denně	snížit dávku na 25 mg 1× denně	
vildagliptin		snížit dávku na 50 mg 1× denně		
saxagliptin		snížit dávku na 2,5 mg 1× denně		
linagliptin (pouze 5 % ledvinami)				
exenatid		dávka 5 µg 2× denně, zvyšování dávky obezřetně		
liraglutid				
akarbóza				
inzulinová analoga				
inzulin humánní				

- plná dávka, bez úprav
 - nutná úprava dávky, upozornění pro použití
 - podávání kontraindikováno, případně nedoporučeno pro nedostatek zkušenosti
- RI – renální insufice

pacientů třeba uvážit vysoké riziko hypoglykemie a volit spíše léky bez rizika hypoglykemie.

Postavení metforminu v algoritmech léčby

Metformin je dnes podle našich doporučení u DM2T lékem volby. Jde o jediného v současnosti používaného zástupce skupiny biguanidů. Za hlavní účinek je považována inhibice výdeje glukózy z jater. Metformin zvyšuje inhibici glukoneogeneze zprostředkovanou inzulinem a blokuje glukoneogenezi stimulovanou glukagonem. Podporuje také transport glukózy do svalů, čímž se zvyšuje utilizace glukózy až o 40 %. Snižuje oxidaci volných mastných kyselin až o 30 %, snižuje inzulinovou rezistenci a nepřímo zlepšuje funkci B-buněk. U metforminu byla v poslední době prokázána celá řada pozitivních systémových efektů [6]. Metformin má např. pozitivní kardiovaskulární efekty – snížený výskyt kardiovaskulárních příhod i příznivá mortalitní data. Velmi významné jsou onkologické efekty metforminu, snižuje výskyt nádorů u diabetika až o 40 % a také kompenzuje mírně zvýšené nádorové riziko při léčbě inzulinem a deriváty sulfonylurey, pokud je využit v kombinaci.

Metformin by dnes měl být podáván především ve formě XR, která je dobře snášena a má vyrovnané plazmatické hladiny. Metformin se vylučuje ledvinami. Metformin je kontraindikován u všech stavů s rizikem laktátové acidózy. Je třeba dbát omezení podávání při onemocnění ledvin.

Dočasně musí být metformin vysazen při RTG kontrastním vyšetření, při akutním interkurentním onemocnění a u operací.

Starší antidiabetika

Mezi klasická inzulinová sekretagoga patří deriváty sulfonylurey a glinidy. Tyto léky jsou indikovány až v druhé volbě po metforminu. U diabetiků 2. typu je jejich nepříjemným vedlejším účinkem zvyšování hmotnosti. Dnes jsou sulfonylureová antidiabetika (používaná již 50 let) vnímána jako osvědčená, rutinně používaná léčiva, ale s nepochybným rizikem hypoglykemie. Pacienti užívající deriváty sulfonylurey musí být poučeni o všech situacích, ve kterých jim hrozí riziko hypoglykemie. V léčbě DM2T se užívají také tzv. **rychlá sekretagoga – glinidy** (u nás repaglinid), odvozené od části molekuly glibenklamidu. Stimulují časnou fázi sekrece inzulinu a nevyvolávají tak často hypoglykemie.

Jediným antidiabetikem, které lze použít u obou typů diabetu, je **akarbóza**. Akarbóza je inhibitor střevní glukozidázy. Hlavní indikací je snížení postprandiální glykemie. Jeden z nejčastějších nežádoucích účinků jsou střevní obtíže ve smyslu průjmů, meteorizmu, flatulence apod, pro které je mnohdy vysazována. Z tohoto důvodu by se měla akarbóza dávkovat postupně, jak ve frekvenci za den, tak i pomalém zvyšování dávky od počáteční dávky 3krát 50 mg až do maximální dávky 3krát 200 mg.

Inzulinové senzitizery jsou dnes synonymem pro **tiazolidindiony – rosiglitazon a pioglitazon**. Prvním

tiazolidindionem, který byl uveden na trh v USA, byl troglitazon v roce 1997. Nedlouho po uvedení na trh byl však tento lék z trhu stažen vzhledem k významnému výskytu nežádoucích hepatálních účinků. Po dlouhém a bezpečnost konstatujícím výzkumu byly od roku 1999 uvedeny na trh 2 další tiazolidindiony: rosiglitazon a pioglitazon. Oba tyto preparáty jsou používány přes 10 let. V roce 2010 byl rosiglitazon stažen z trhu – po několika let byly diskutovány jeho negativní kardiovaskulární účinky. V současné době je v některých zemích dále podáván.

Ve studiích vedlo podávání pioglitazonu u diabetiků 2. typu ke snížení glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) o 1–1,5 %. U pacientů dochází ke snížení sérových koncentrací volných mastných kyselin. Velkou výhodou je ovšem možnost kombinace s mnoha dalšími antidiabetiky. U pioglitazonu bylo nedávno popsáno možné riziko vyššího výskytu karcinomu močového měchýře. Toto riziko je vázáno na vysoké kumulativní dávky při delším podání. Obecně platí, že pioglitazon riziko vzniku jiných nádorů snižuje [7]. Oba gliptazony mírně zvyšují riziko fraktur dlouhých kostí.

Inkretinová léčba diabetu

V letech 2008–2009 byl do léčebné praxe zaveden nový princip – ovlivnění inkretinového systému [8]. Dvě nové skupiny, tabletové tzv. **inkretinové enhancery** (blokátory dipeptidyl-peptidázy 4 – DPP4 neboli **gliptiny**) a **injekční inkretinová analoga**, se rychle staly velmi úspěšnými antidiabetiky. Je přitom zajímavé, že určitou blokádu DPP4 mají i některé starší léky, např. metformin a některé statiny.

Problematické inkretinových analog je v tomto slavnostním čísle časopisu věnován samostatný článek. Proto se zde zaměřuji zejména na skupinu gliptinů.

Gliptiny

První zmínky o antidiabetickém efektu blokády dipeptidyl-peptidázy 4 v literatuře pocházejí z roku 1998 a klinické studie s blokátory tohoto enzymu pak byly zahájeny na přelomu let 2004 a 2005. Za 3 roky se pak tento princip stal v klinické praxi běžným.

Do klinického užívání se u nás dostalo již 5 látek: sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin a letos i alogliptin. Léky různě ale poměrně velmi selektivně inhibují dipeptidázu 4 (inhibitory DPP4). Zvyšují endogenní hladinu inkretinů GLP1 a GIP. Stimulace Langerhansových ostrůvků nastává jen u diabetiků. U normoglykemických diabetiků (i osob bez diabetu) nezvyšují sekreci inzulinu a nesnižují glykemie, a nevyvolávají tedy hypoglykemie. Všechny tyto léky také snižují (modulují) sekreci glukagonu v hyperglykemii, a zvyšují tak také senzitivitu A-buněk ke glukóze. Snižují proto nalačno i po jídle jaterní produkci glukózy. Hlavním efektem je ale především zlepšení funkce a fyziologičtější reaktivita A- a B-buněk pankreatu a úprava patologicky zvýšené sekrece glukagonu a snížené sekrece inzulinu. Při dávkování v renální insuficienci přihlížíme k SPC (tab. 2).

Probíhající i ukončené kardiovaskulární studie zatím ukázaly vysokou kardiovaskulární bezpečnost podání gliptinů.

Glifloziny

Novým mechanismem v léčbě diabetu je blokáda reabsorpce glukózy v renálních tubulech [9]. 90 % glukózy se běžně vstřebává transportérem SGLT2 (sodium glukose transporter-2) a jen asi 10 % pomocí SGLT1. Tzv. glifloziny blokují různé selektivně přenašeč glukózy SGLT2 v ledvině. V roce 2014 byl uveden na trh dapagliflozin, který se podává v 1 tabletě denně. V dalších letech budou následovat další léky (kanagliflozin a empagliflozin). Glukóza se běžně za fyziologického stavu kompletně vstřebává a glifloziny vstřebávání blokují. Ztráta činí až k 70 g glukózy za den při ztrátě asi 300 kcal/den. Dochází tak nejen ke zvýšení ztráty glukózy u diabetiků, ale dokonce i k vyvolání ztráty glukózy při normoglykemii u nediabetiků. Dochází nejen k poklesu glykemie, ale i k energetickému deficitu. Ten je srovnatelný s léčbou obezity orlistatem a je přítomný u všech vyvíjených SGLT2 inhibitorů. Glifloziny lze kombinovat se všemi skupinami antidiabetik. Velmi výhodná je např. kombinace s inzulínem, při níž dochází k poklesu potřeby inzulínu až o 30 % a současně i k poklesu hmotnosti. Tím je vyřešen zásadní problém inzulínové léčby u DM2T, a to vzestup hmotnosti. Glifloziny dále významně snižují krevní tlak. Ztrátu glukózy ledvinou a korekci hyperglykemie lze přirovnat k efektu dialýzy na uremii. Zvýšení reálné ztráty glukózy má tak řadu nepřímých efektů v organismu [10]. Je zvýšena inzulínová senzitivita. Zvyšuje se sekrece GLP1. Zlepšuje se funkce B-buňky. Výrazně se zvyšuje utilizace tuku a sekrece mastných kyselin a zmenšuje se suprese lipolýzy.

Využití glifloziónů je tak v diabetologii velmi výhodné z několika důvodů:

- působí novým mechanismem a doplňují tak efekty dalších antidiabetik
- lze je kombinovat prakticky se všemi antidiabetiky
- mají velmi komplexní metabolický efekt v organismu

Kombinace antidiabetik

U diabetu 2. typu je kombinovanou léčbou léčena většina pacientů. Jak vyplývá z výše uvedených algoritmů, kombinační léčba je dnes zcela běžná. Obecně platí, že DM2T je vždy účinnější kombinovat antidiabetika než zvyšovat dávku jednoho antidiabetika. DM2T je totiž z patogenetického hlediska spojen s více poruchami (např. poruchou sekrece inzulínu, inzulínovou rezistencí a poruchou utilizace glukózy nebo vystupňovanou jaterní glukoneogenezí), na které působí různá antidiabetika, a proto je kombinace léků tak výhodná.

Nejtypičtější kombinací je kombinace léků, které ovlivňují sekreci inzulínu (inzulínová sekretagoga), a léků ovlivňujících citlivost na inzulín.

Typickým sekretagogem jsou deriváty sulfonylurey a glinidy. Typickým lékem ovlivňujícím citlivost na inzulín je metformin. Řada léků má oba efekty často nepřímé (gli-

floziny, inkretinová léčba). I u tiazolidindionů převažuje vliv na citlivost k inzulínu, u inkretinové léčby vliv na sekreci inzulínu. Čím více tablet pacient dostává, tím nižší je jeho compliance v léčbě. Diabetici navíc často užívají např. hypolipidemika a antihypertenziva také v kombinaci. Proto je úspora počtu tablet důležitá. Využíváme mnoho fixních kombinací antidiabetik: např. metformin s deriváty sulfonylurey, metformin s inzulínovými senzitizerými či metformin s gliptiny.

U diabetiků 2. typu je běžná kombinace antidiabetik s inzulínem, zejména s dlouhodobě působícím. Ten suprimuje při večerním podání noční glukoneogenezi a vhodně volená antidiabetika, např. gliptiny, stimulují prandiální sekreci inzulínu přes den.

Závěr

Léčba diabetu prochází vývojem a poslední léta přinášejí do farmakoterapie velké změny. Náklady vynaložené na léčbu se logicky musí vrátit v úsporách na zdravotních výdajích na komplikace diabetu. U nových léků podávaných jen několik let si ale na exaktní průkaz této skutečnosti musíme ještě počkat. Dnes indikujeme léky maximálně individuálně od metforminu až k novým lékovým skupinám nedávno uvedeným do praxe.

Jaký vývoj léčby diabetu lze dále očekávat?

Do léčby diabetu 2. typu vstoupí biologická léčba – využití protilátke proti receptorům, hormonům či interleukinům a dalším regulátorům metabolických a zánětlivých dějů. Nové typy antidiabetik působící novými mechanismy jsou ve vývoji. Půjde např. o nová inkretinová analoga, která bude možno podávat injekčně v intervalu i několika týdnů. Zcela jistě budou podávány i nové typy inkretinů a jejich analog včetně perorálních. Snad proniknou do Evropy i antiobezitika a antidiabetika používaná již několik let v USA. Dynamika změn farmakoterapie DM2T je dnes taková, že za 10 let, až bude prof. Škrha slavit sedmdesátku, budeme zcela jistě indikovat antidiabetika zcela jinak a z obsahu tohoto článku bude běžně využívána sotva polovina údajů.

Literatura

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012; 55(6): 1577–1596.
2. Svačina Š. Přístup zaměřený na pacienta – cesta k opravdové individualizaci léčby diabetu. *Medicína po promoci* 2012; 13(4): 49–52.
3. Karen I et al. Doporučený postup péče o pacienty s diabetes mellitus. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS 2013. Dostupné z WWW: <<http://www.svl.cz>>.
4. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI et al. American Association of Clinical Endocrinologists' Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2013. Consensus Statement. *Endocr Pract* 2013; 19(Suppl 2): 1–48.
5. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI et al. American Association of Clinical Endocrinologists' Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2013. *Endocr Pract* 2013; 19(2): 327–336.
6. Svačina Š. Systémové účinky metforminu. *Postgrad med* 2010; 12(Suppl Interna): 42–45.

7. Šmahelová A. Pioglitazon – využití v léčbě diabetika 2. typu. Kap Kardiol 2013; 5(4): 122–125.
8. Haluzík M, Svačina Š. Inkretinová léčba diabetu. Mladá Fronta: Praha 2010. ISBN: 9788020422477.
9. Rudolfsky G, Rüßmann HJ, Siegmund T. Inhibice kotransportérů SGLT2: účinný způsob léčby diabetu? Medicína po promoci 2014; 15(1): 8–14.
10. Ferrannini E et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. J Clin Invest 2014; 124(2): 499–508.

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

✉ svacinass@lf1.cuni.cz

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

www.vfn.cz

Doručeno do redakce 10. 7. 2014

Přijato po recenzi 17. 7. 2014

Pacientům s diabetem 2. typu

ODSTRAŇTE NADBYTEČNÝ CUKR A KALORIE

OD 1. 8. 2014
ČÁSTEČNĚ HRAZENÁ?



FORXIGA® 1× denně:

- Snižuje HbA_{1c}¹
- Snižuje tělesnou hmotnost¹
- Snižuje krevní tlak¹

AstraZeneca

forxiga®
(dapagliflozin)

Zkrácená informace o léčivém přípravku FORXIGA® 10 mg potahované tablety

Kvalitativní a kvantitativní složení: dapagliflozinum propandiolum monohydricum odpovídající 10 mg dapagliflozinu v 1 potahované tabletě. **Terapeutické indikace:** spolu s dietními a režimovými opatřeními ke kontrole glykémie u dospělých pacientů od 18 let s DM 2, kteří nejsou adekvátně kompenzováni pomocí dietních a režimových opatření – v monoterapii u pacientů, u kterých je podávání metforminu nevhodné a dále v kombinaci s jinými léčivými přípravky, které snižují hladinu glukosy včetně inzulínu, pokud tyto léčivé přípravky spolu s dietou a fyzickou aktivitou neposkytují adekvátní kontrolu glykémie. **Dávkování a způsob podání:** 10 mg dapagliflozinu jednou denně v monoterapii i jako součást kombinované léčby. U pacientů se závažným poškozením jater se doporučuje podat zahajovací dávku 5 mg. Pokud je dobře tolerována, lze ji zvýšit na 10 mg. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní populace:** přípravek Forxiga se nedoporučuje podávat pacientům se středně závažným až závažným poškozením funkce ledvin. Zahajování léčby u pacientů ve věku 75 let a starších se v důsledku omezených terapeutických zkušeností nedoporučuje. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. Doporučuje se monitorovat funkce ledvin před zahájením podávání dapagliflozinu a dále alespoň jednou za rok (bližší informace viz SPC). Nedoporučuje se podávat dapagliflozin pacientům, kterým jsou podávána kličková diuretika nebo pacientům s objemovou deplecí. Opatření je zapotřebí u pacientů, u kterých může pokles krevního tlaku vyvolaný dapagliflozinem představovat riziko. Jako preventivní opatření se nedoporučuje podávat dapagliflozin pacientům souběžně léčeným pioglitazonem. Doporučuje se věnovat zvýšenou pozornost pacientům s již zvýšeným hematokritem. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** dapagliflozin může zvyšovat diuretický účinek thiazidů a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. Pokud je dapagliflozin podáván v kombinaci s inzulínem nebo inzulínovými sekretagogy, je vhodné zvážit snížení dávky těchto přípravků, aby se snížilo riziko hypoglykémie. **Těhotenství a kojení:** jakmile je zjištěno těhotenství, musí se léčba dapagliflozinem přerušit. Dapagliflozin by se neměl podávat v období kojení. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** pacienti by měli být upozorněni na riziko hypoglykémie, pokud je dapagliflozin podáván souběžně s deriváty sulfonylurey nebo s inzulínem. **Nežádoucí účinky (NU):** Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla hypoglykémie. Kombinovaná léčba se sulfonylureou a přidání k inzulínu vykazovala vyšší frekvenci hypoglykémie. Často hlášenými nežádoucími účinky byly dále infekce pohlavních orgánů (vulvovaginitida, balanitida) a močových cest, závratě, dysurie, polyurie, bolest zad, zvýšený hematokrit, snížená renální clearance kreatininu, dyslipidémie. U pacientů nad 65 let bylo hlášeno více nežádoucích účinků, vztahujících se k poškození ledvin nebo selhání ledvin anebo k objemové depleci, ve srovnání s placebem. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Nevýžaduje. **Druh obalu a velikost balení:** Al/Al blister, 30x1 a 90x1 potahovaných tablet v perforovaných jednodávkových blistrech. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, Bristol Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex, UB8 3DH, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/12/795/009-010. **Datum revize textu:** 24. 7. 2014.

© Bristol Myers Squibb/AstraZeneca EEIG 2012–2014. FORXIGA je registrovaná ochranná známka a je majetkem Bristol-Myers Squibb Company. Referenční číslo dokumentu: 24072014API

Přípravek Forxiga je v ČR vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo na adresách zástupců držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r. o., Olivoва 4/2096, 110 00 Praha 1, tel.: +420 221 016 111, www.b-ms.cz; AstraZeneca Czech Republic s. r. o., Plzeňská 16/3217, 150 00 Praha 5, tel.: +420 222 807 111, www.astrazeneca.cz.

POUZE PRO ODBORNOU VĚŘEJNOST.

Literatura: 1. Aktuální souhrn údajů o přípravku Forxiga. 2. www.sukl.cz.