

Když kardiolog léčí i ledviny...

J. Krejčí

I. interní kardiologická klinika FN USA a LF MU v Brně

CZ-4111



Srdeční selhání a CKD

SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure: Current Management, Unmet Needs, and Therapeutic Prospects

Carolyn S. P. Lam, MBBS, PhD; Chanchal Chandramouli, PhD; Vineeta Ahooja, MD, FACC, FASE; Subodh Verma, MD

J Am Heart Assoc. 2019;8:e013389. DOI: 10.1161/JAHA.119.013389.

- 20-67% pacientů s HF má CKD
- Současná přítomnost HF a CKD zvyšuje riziko o 25-30% ve srovnání se samotným HF



Kardiorenální syndrom

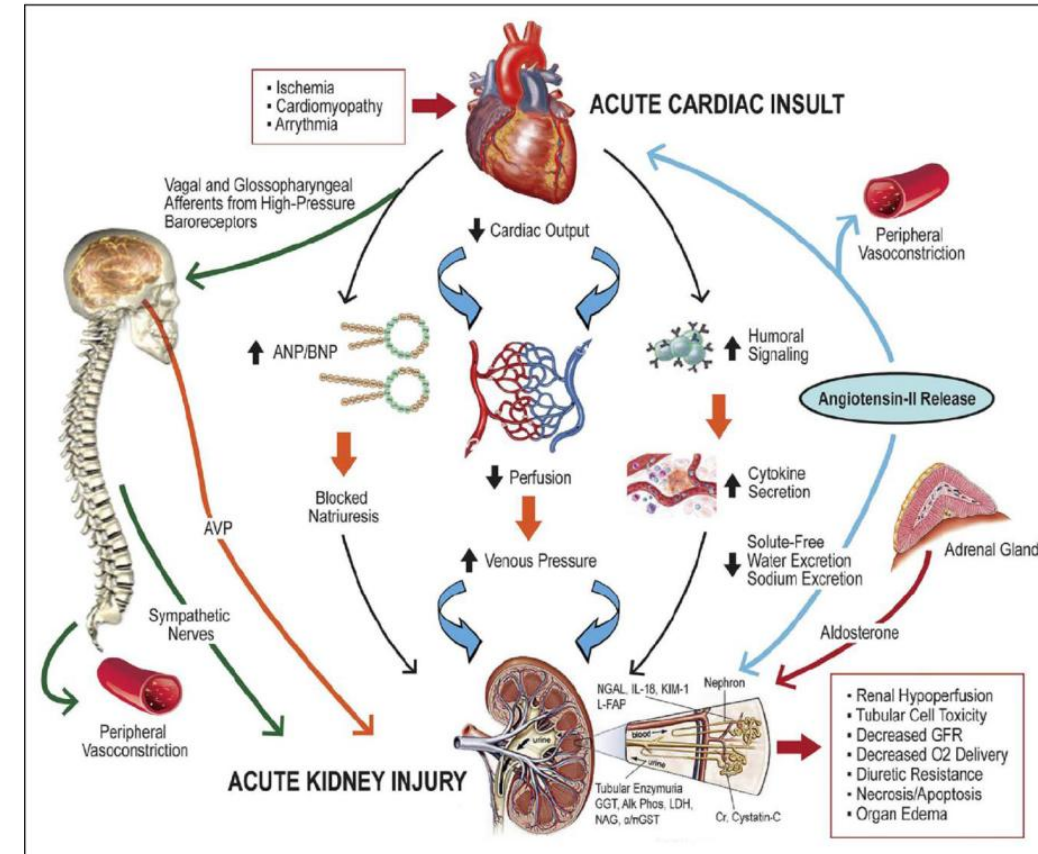
AHA SCIENTIFIC STATEMENT

Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies

A Scientific Statement From the American Heart Association

Circulation. 2019;139:e840–e878. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000664

Phenotype	Nomenclature	Description	Clinical Examples
Type 1 CRS	Acute CRS	HF resulting in AKI	ACS resulting in cardiogenic shock and AKI, AHF resulting in AKI
Type 2 CRS	Chronic CRS	Chronic HF resulting in CKD	Chronic HF
Type 3 CRS	Acute renocardiac syndrome	AKI resulting in AHF	HF in the setting of AKI from volume overload, inflammatory surge, and metabolic disturbances in uremia
Type 4 CRS	Chronic renocardiac syndrome	CKD resulting in chronic HF	LVH and HF from CKD-associated cardiomyopathy
Type 5 CRS	Secondary CRS	Systemic process resulting in HF and kidney failure	Amyloidosis, sepsis, cirrhosis



Léčba srdečního selhání u CKD

AHA SCIENTIFIC STATEMENT

Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies

A Scientific Statement From the American Heart Association

Circulation. 2019;139:e840–e878. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000664

CRT	Strong	Strong	Absent
ICD	Strong	Strong	Weak
H-ISDN	Weak	Weak	Absent
Digoxin	Weak	Weak	Weak
Ivabradine	Moderate	Moderate	Absent
β-blocker	Strong	Strong	Moderate
MRA	Strong	Strong	Absent
ARNi	Strong	Strong	Absent
ACE inhibitor/ARB	Strong	Strong	Weak
Diuretics	Absent	Absent	Absent
	CKD 1 and 2	CKD 3	CKD 4 and 5

Table 13 Chronic kidney disease classification by estimated glomerular filtration rate and albuminuria⁵⁴³

eGFR (mL/min/1.73 m ²)	Albuminuria categories (albumin:creatinine ratio spot urine)			Increasing risk↓
	A1 (<3 mg/mmol)	A2 (3–30 mg/mmol)	A3 (>30 mg/mmol)	
G1 (≥90)	No CKD	G1 A2	G1 A3	Increasing risk↓
G2 (60–89)	No CKD	G2 A2	G2 A3	
G3a (45–59)	G3a A1	G3a A2	G3a A3	
G3b (30–44)	G3b A1	G3b A2	G3b A3	
G4 (15–29)	G4 A1	G4 A2	G4 A3	
G5 (<15)	G5 A1	G5 A2	G5 A3	
Increasing risk→				

Srdeční selhání a CKD

SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure: Current Management, Unmet Needs, and Therapeutic Prospects

Carolyn S. P. Lam, MBBS, PhD; Chanchal Chandramouli, PhD; Vineeta Ahooja, MD, FACC, FASE; Subodh Verma, MD

J Am Heart Assoc. 2019;8:e013389. DOI: 10.1161/JAHA.119.013389.

- 20-67% pacientů s HF má CKD
- Současná přítomnost HF a CKD zvyšuje riziko o 25-30% ve srovnání se samotným HF
- Léčba ACEI/ARB/ARNI/MRA je často limitována přítomností CKD
- SGLT2 inhibitory příznivě ovlivňují obě onemocnění a mohou znamenat významný přínos v léčbě právě pro tuto skupinu nemocných s HF



Trocha historie...čím začala „SGLT2i story“ ?

- Glifloziny nezačaly jako léky pro srdeční selhání ani pro renální selhávání...
- ...moderní éra SGLT2i začala s jejich antidiabetickým efektem...

- Ale už dávno předtím – v roce 1835 izoloval C. Petersen phlorizin (SGLT2i) z kůry kořenů jabloně a byl používán v léčbě malárie
- V roce 1886 von Mering objevil jeho glykosurický a hypoglykemizující efekt



Trocha historie...čím začala „SGLT2i story“ ?

- Glifloziny nezačaly jako léky pro srdeční selhání ani pro renální selhávání...
- ...moderní éra SGLT2i začala s jejich antidiabetickým efektem...
- Ale už dávno předtím – v roce 1835 izoloval C. Petersen phlorizin (SGLT2i) z kůry kořenů jabloně a byl používán v léčbě malárie
- V roce 1886 von Mering objevil jeho glykosurický a hypoglykemizující efekt



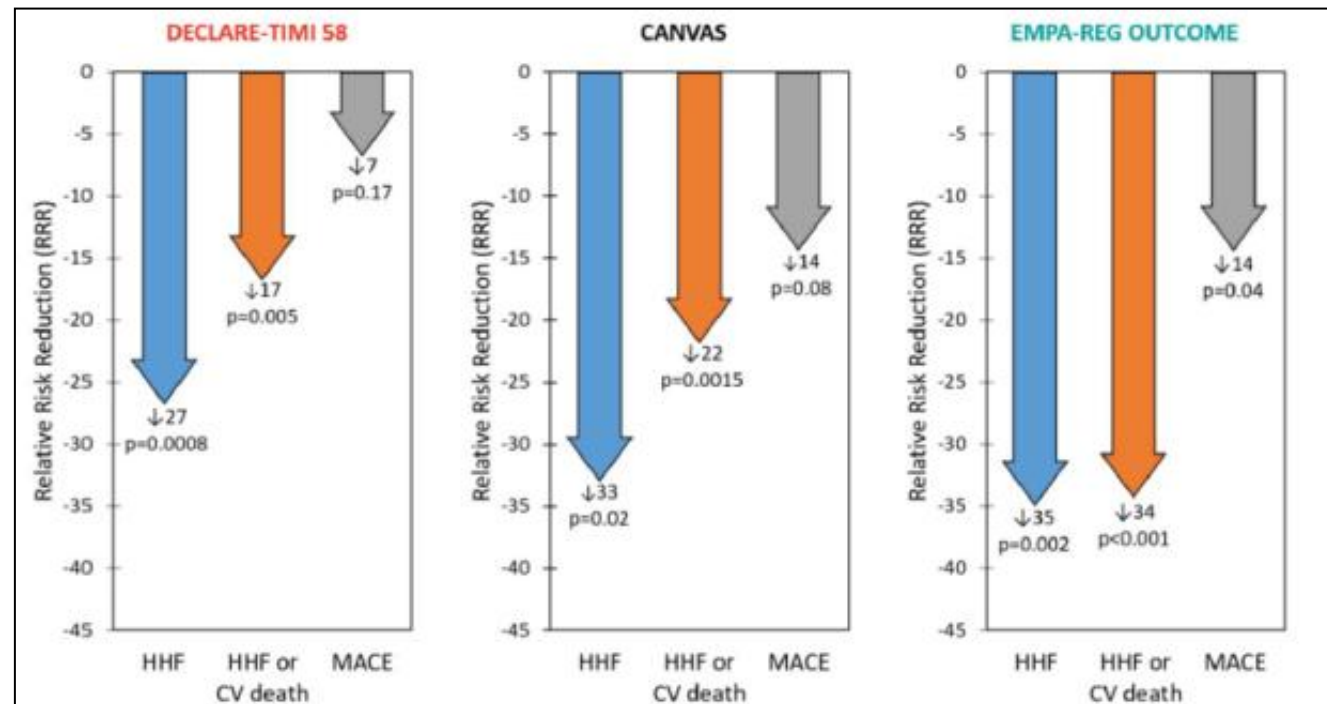
Trocha historie...čím začala „SGLT2i kardio-story“ ?

- Při testování KV bezpečnosti nové třídy antidiabetik byly pozorovány zajímavé nálezy

Class effects of SGLT2 inhibitors on cardiorenal outcomes

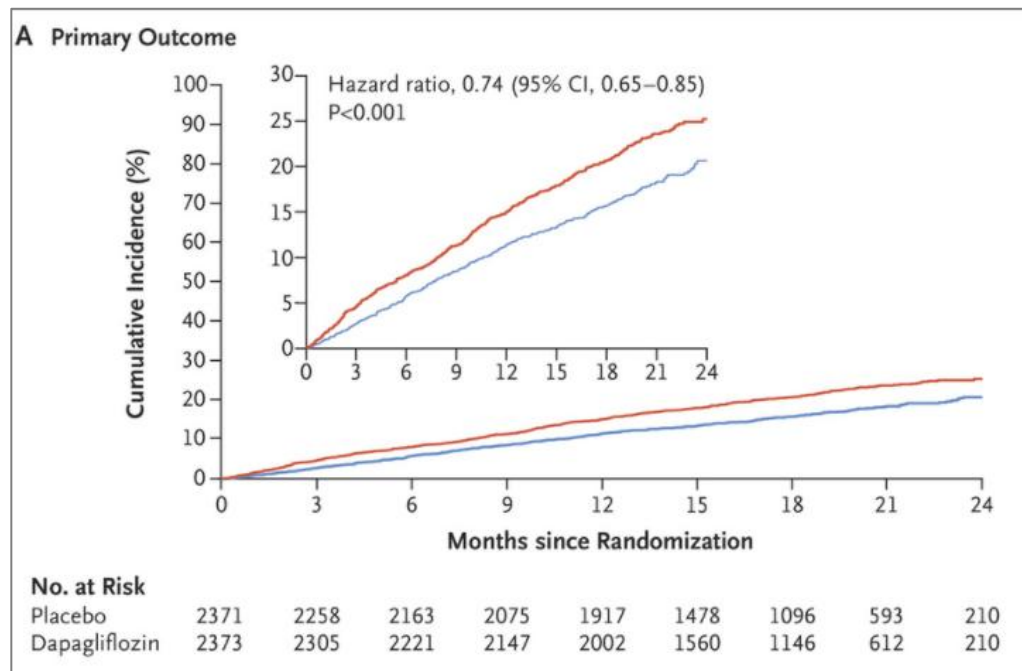
Aaron Y. Kluger^{1,2*}, Kristen M. Tecson^{1,2,3}, Andy Y. Lee^{4,5}, Edgar V. Lerma⁶, Janani Rangaswami^{7,8}, Norman E. Lepor^{9,10}, Michael E. Cobble¹¹ and Peter A. McCullough^{1,3,4,5}

Kluger *et al. Cardiovasc Diabetol* (2019) 18:99
<https://doi.org/10.1186/s12933-019-0903-4>



...a odtud už vedla cesta k srdečnímu selhání

Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction

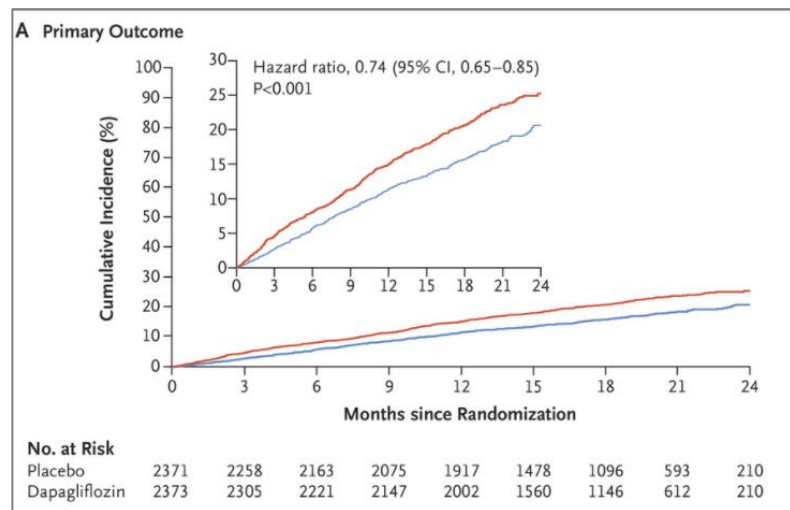


N Engl J Med 2019;381:1995-2008.

DAPA-HF

Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction

N Engl J Med 2019;381:1995-2008.



Characteristic	Dapagliflozin (N = 2373)	Placebo (N = 2371)
Age — yr	66.2±11.0	66.5±10.8
Female sex — no. (%)	564 (23.8)	545 (23.0)
Body-mass index†	28.2±6.0	28.1±5.9
Race — no. (%)‡		
White	1662 (70.0)	1671 (70.5)
Black	122 (5.1)	104 (4.4)
Asian	552 (23.3)	564 (23.8)
Other	37 (1.6)	32 (1.3)
Region — no. (%)		
North America	335 (14.1)	342 (14.4)
South America	401 (16.9)	416 (17.5)
Europe	1094 (46.1)	1060 (44.7)
Asia-Pacific	543 (22.9)	553 (23.3)
NYHA functional classification — no. (%)		
II	1606 (67.7)	1597 (67.4)
III	747 (31.5)	751 (31.7)
IV	20 (0.8)	23 (1.0)
Heart rate — beats/min	71.5±11.6	71.5±11.8
Systolic blood pressure — mm Hg	122.0±16.3	121.6±16.3
Left ventricular ejection fraction — %	31.2±6.7	30.9±6.9
Median NT-proBNP (IQR) — pg/ml	1428 (857–2655)	1446 (857–2641)
Principal cause of heart failure — no. (%)		
Ischemic	1316 (55.5)	1358 (57.3)
Nonischemic	857 (36.1)	830 (35.0)
Unknown	200 (8.4)	183 (7.7)
Medical history — no. (%)		
Hospitalization for heart failure	1124 (47.4)	1127 (47.5)
Atrial fibrillation	916 (38.6)	902 (38.0)
Diabetes mellitus§	993 (41.8)	990 (41.8)

Diabetes mellitus§

993 (41.8)

990 (41.8)

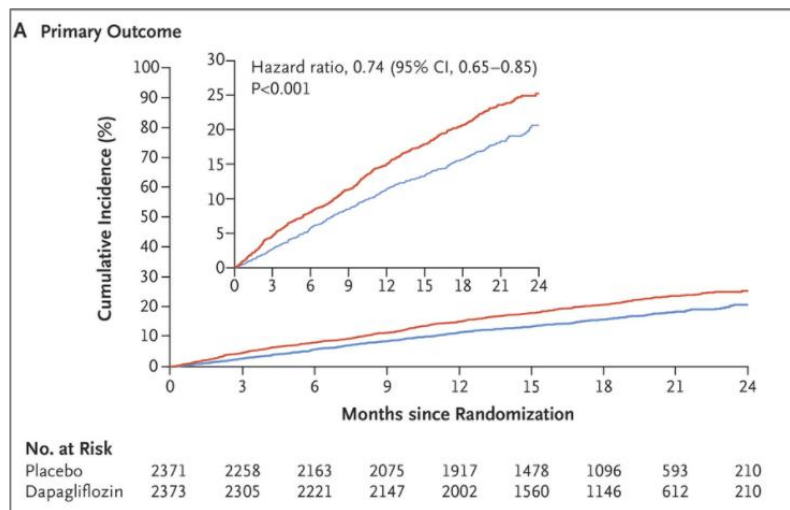
Implantable cardioverter–defibrillator¶	622 (26.2)	620 (26.1)
Cardiac resynchronization therapy	190 (8.0)	164 (6.9)



DAPA-HF

Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction

N Engl J Med 2019;381:1995-2008.

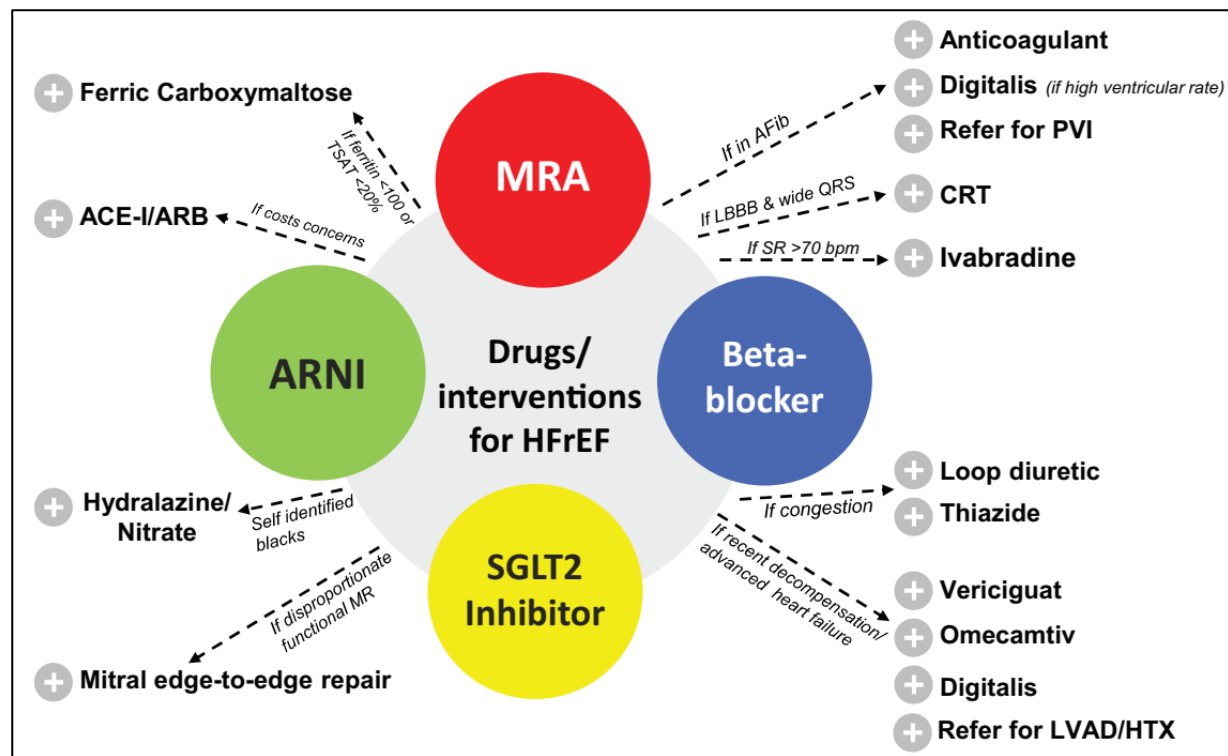


Subgroup	Dapagliflozin (N=2373) no. of patients/total no.	Placebo (N=2371) no. of patients/total no.	Hazard Ratio (95% CI)
All patients	386/2373	502/2371	0.74 (0.65–0.85)
Type 2 diabetes at baseline			
Yes	215/1075	271/1064	0.75 (0.63–0.90)
No	171/1298	231/1307	0.73 (0.60–0.88)

The primary outcome was a composite of death from cardiovascular causes, hospitalization for heart failure, or an urgent visit resulting in intravenous therapy for heart failure

Nový koncept léčby srdečního selhání

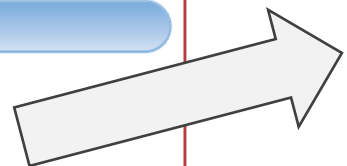
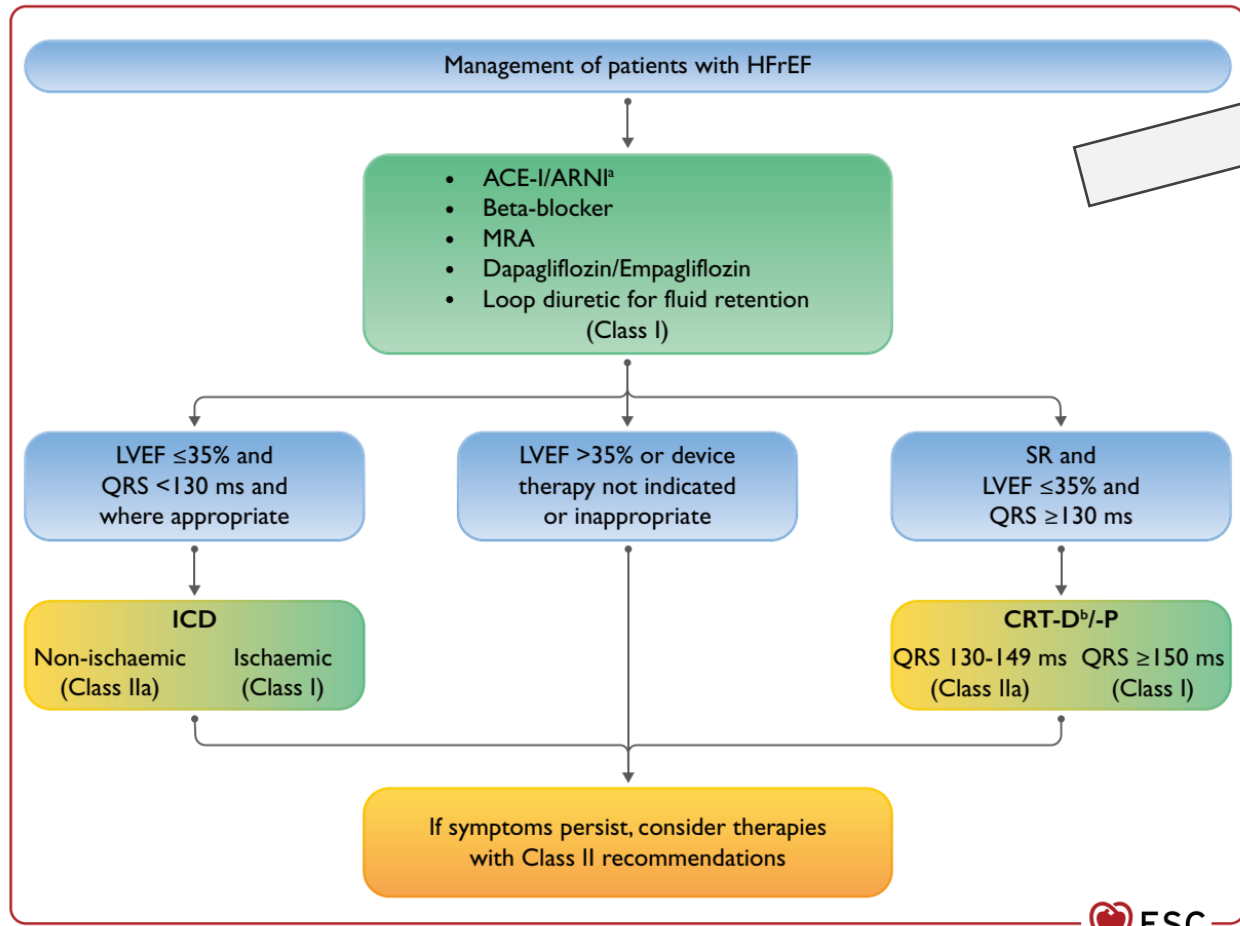
Heart failure drug treatment: the fantastic four



European Heart Journal (2021) 42, 681–683

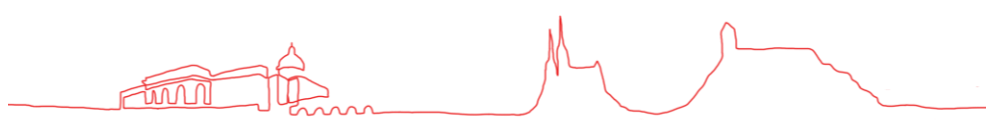
2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

Eur Heart J. 2021;42(36):3599-3726.



Management of HFrEF

To reduce mortality - for all patients				
ACE-I/ARNI	BB	MRA	SGLT2i	
To reduce HF hospitalization/mortality - for selected patients				
Volume overload				
Diuretics				
SR with LBBB ≥ 150 ms		SR with LBBB 130-149 ms or non LBBB ≥ 150 ms		
CRT-P/D		CRT-P/D		
Ischaemic aetiology		Non-ischaemic aetiology		
ICD		ICD		
Atrial fibrillation	Atrial fibrillation	Coronary artery disease	Iron deficiency	
Anticoagulation	Digoxin PVI	CABG	Ferric carboxymaltose	
Aortic stenosis	Mitral regurgitation	Heart rate SR >70 bpm	Black Race	ACE-I/ARNI intolerance
SAVR/TAVI	TEE MV Repair	Ivabradine	Hydralazine/ISDN	ARB
For selected advanced HF patients				
Heart transplantation		MCS as BTT/BTC		Long-term MCS as DT
To reduce HF hospitalization and improve QOL - for all patients				
Exercise rehabilitation				
Multi-professional disease management				



Klinické profily HF a farmakologická léčba

Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology

European Journal of Heart Failure (2021) 23, 872–881

Klinické profily založené na

- TF
- TK
- FiSi
- CKD



Klinické profily HF a farmakologická léčba



European Journal of Heart Failure (2021) 23, 872–881



Klinické profily HF a farmakologická léčba



European Journal of Heart Failure (2021) 23, 872–881

Trocha historie...čím začala „SGLT2i nefro-story“ ?

- Při testování KV bezpečnosti nové třídy antidiabetik byly pozorovány zajímavé nálezy

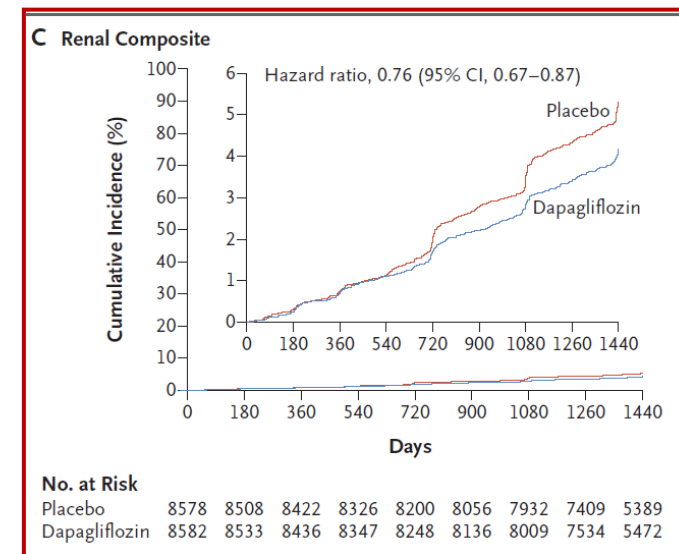
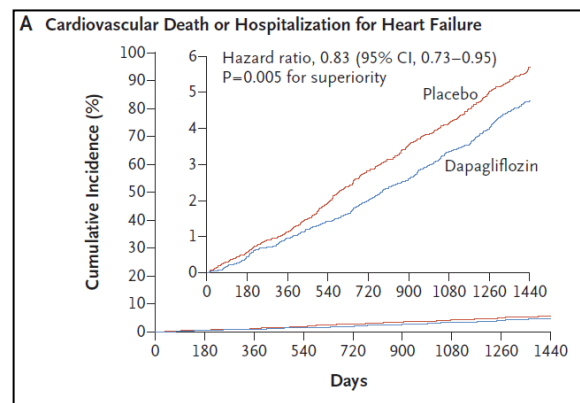
Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

S.D. Wiviott, I. Raz, M.P. Bonaca, O. Mosenzon, E.T. Kato, A. Cahn, M.G. Silverman, T.A. Zelner, J.F. Kuder, S.A. Murphy, D.L. Bhatt, L.A. Leiter, D.K. McGuire, J.P.H. Wilding, C.T. Ruff, I.A.M. Gause-Nilsson, M. Fredriksson, P.A. Johansson, A.-M. Langkilde, and M.S. Sabatine, for the DECLARE-TIMI 58 Investigators*

CONCLUSIONS

In patients with type 2 diabetes who had or were at risk for atherosclerotic cardiovascular disease, treatment with dapagliflozin did not result in a higher or lower rate of MACE than placebo but did result in a lower rate of cardiovascular death or hospitalization for heart failure, a finding that reflects a lower rate of hospitalization for heart failure. (Funded by AstraZeneca; DECLARE-TIMI 58 ClinicalTrials.gov)

N Engl J Med 2019;380:347-57.



renal composite

(≥40% decrease in estimated glomerular filtration rate to <60 ml per minute per 1.73 m² of body-surface area, new end-stage renal disease, or death from renal or cardiovascular causes) (Panel C) and death from any cause (Panel D). The inset in each panel shows the

Trocha historie...čím začala „SGLT2i nefro-story“ ?

- Při testování KV bezpečnosti nové třídy antidiabetik byly pozorovány zajímavé nálezy

Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events

Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study)

Circulation. 2018;137:323–334.

„SGLT2i nefro-story“ pokračovala u DM2 populace - CREDENCE

Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy

CONCLUSIONS

In patients with type 2 diabetes and kidney disease, the risk of kidney failure and cardiovascular events was lower in the canagliflozin group than in the placebo group at a median follow-up of 2.62 years.

N Engl J Med. 2019;380(24):2295-2306.

„SGLT2i nefro-story“ nejen u diabetiků – DAPA-CKD

Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease

BACKGROUND

Patients with chronic kidney disease have a high risk of adverse kidney and cardiovascular outcomes. The effect of dapagliflozin in patients with chronic kidney disease, with or without type 2 diabetes, is not known.

METHODS

We randomly assigned 4304 participants with an estimated glomerular filtration rate (GFR) of 25 to 75 ml per minute per 1.73 m² of body-surface area and a urinary albumin-to-creatinine ratio (with albumin measured in milligrams and creatinine measured in grams) of 200 to 5000 to receive dapagliflozin (10 mg once daily) or placebo. The primary outcome was a composite of a sustained decline in the estimated GFR of at least 50%, end-stage kidney disease, or death from renal or cardiovascular causes.

N Engl J Med 2020; 383:1436-1446

Characteristic	Dapagliflozin (N = 2152)	Placebo (N = 2152)
Age — yr	61.8±12.1	61.9±12.1
Female sex — no. (%)	709 (32.9)	716 (33.3)
Race — no. (%)†		
White	1124 (52.2)	1166 (54.2)
Black	104 (4.8)	87 (4.0)
Asian	749 (34.8)	718 (33.4)
Other	175 (8.1)	181 (8.4)
Weight — kg	81.5±20.1	82.0±20.9
Body-mass index‡	29.4±6.0	29.6±6.3
Current smoker — no. (%)	283 (13.2)	301 (14.0)
Blood pressure — mm Hg		
Systolic	136.7±17.5	137.4±17.3
Diastolic	77.5±10.7	77.5±10.3
Estimated GFR		
Mean — ml/min/1.73 m ²	43.2±12.3	43.0±12.4
Distribution — no. (%)		
≥60 ml/min/1.73 m ²	234 (10.9)	220 (10.2)
45 to <60 ml/min/1.73 m ²	646 (30.0)	682 (31.7)
30 to <45 ml/min/1.73 m ²	979 (45.5)	919 (42.7)
<30 ml/min/1.73 m ²	293 (13.6)	331 (15.4)
Hemoglobin — g/liter	128.6±18.1	127.9±18.0
Serum potassium — mEq/liter	4.6±0.5	4.6±0.6
Urinary albumin-to-creatinine ratio§		
Type 2 diabetes — no. (%)	1455 (67.6)	1451 (67.4)
Cardiovascular disease — no. (%)¶	813 (37.8)	797 (37.0)
Heart failure — no. (%)	235 (10.9)	233 (10.8)

Type 2 diabetes — no. (%)

1455 (67.6)

1451 (67.4)

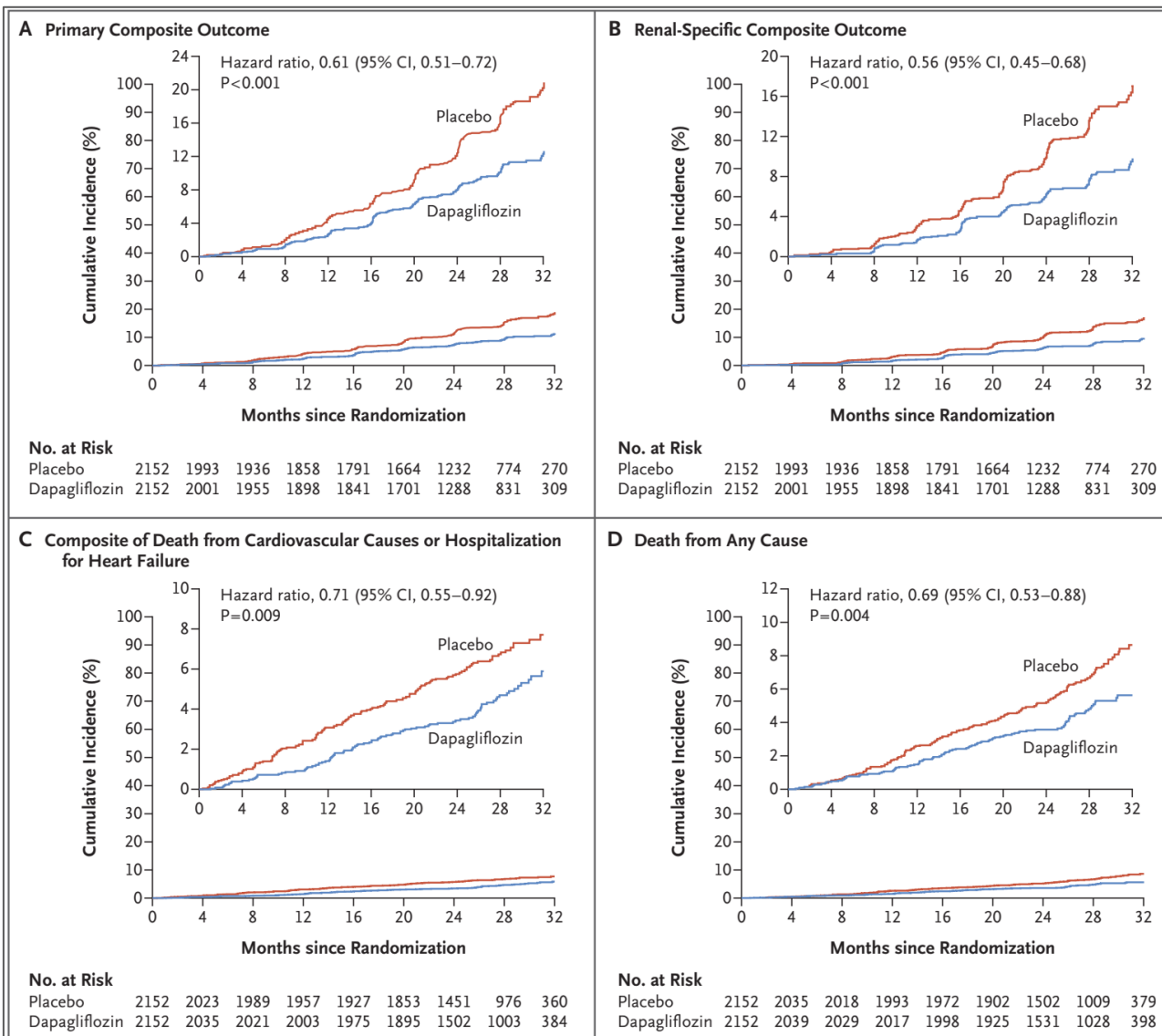
„SGLT2i nefro-story“ nejen u diabetiků – DAPA-CKD

Outcome	Dapagliflozin		Placebo		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no./total no. (%)	events/100 patient-yr	no./total no. (%)	events/100 patient-yr		
Primary outcome						
Primary composite outcome	197/2152 (9.2)	4.6	312/2152 (14.5)	7.5	0.61 (0.51–0.72)	<0.001
Decline in estimated GFR of $\geq 50\%$	112/2152 (5.2)	2.6	201/2152 (9.3)	4.8	0.53 (0.42–0.67)	NA
End-stage kidney disease	109/2152 (5.1)	2.5	161/2152 (7.5)	3.8	0.64 (0.50–0.82)	NA
Estimated GFR of <15 ml/min/1.73 m ²	84/2152 (3.9)	1.9	120/2152 (5.6)	2.8	0.67 (0.51–0.88)	NA
Long-term dialysis†	68/2152 (3.2)	1.5	99/2152 (4.6)	2.2	0.66 (0.48–0.90)	NA
Kidney transplantation†	3/2152 (0.1)	0.1	8/2152 (0.4)	0.2	—	NA
Death from renal causes	2/2152 (<0.1)	0.0	6/2152 (0.3)	0.1	—	NA
Death from cardiovascular causes	65/2152 (3.0)	1.4	80/2152 (3.7)	1.7	0.81 (0.58–1.12)	NA
Secondary outcomes						
Composite of decline in estimated GFR of $\geq 50\%$, end-stage kidney disease, or death from renal causes	142/2152 (6.6)	3.3	243/2152 (11.3)	5.8	0.56 (0.45–0.68)	<0.001
Composite of death from cardiovascular causes or hospitalization for heart failure	100/2152 (4.6)	2.2	138/2152 (6.4)	3.0	0.71 (0.55–0.92)	0.009
Death from any cause	101/2152 (4.7)	2.2	146/2152 (6.8)	3.1	0.69 (0.53–0.88)	0.004

N Engl J Med 2020; 383:1436-1446

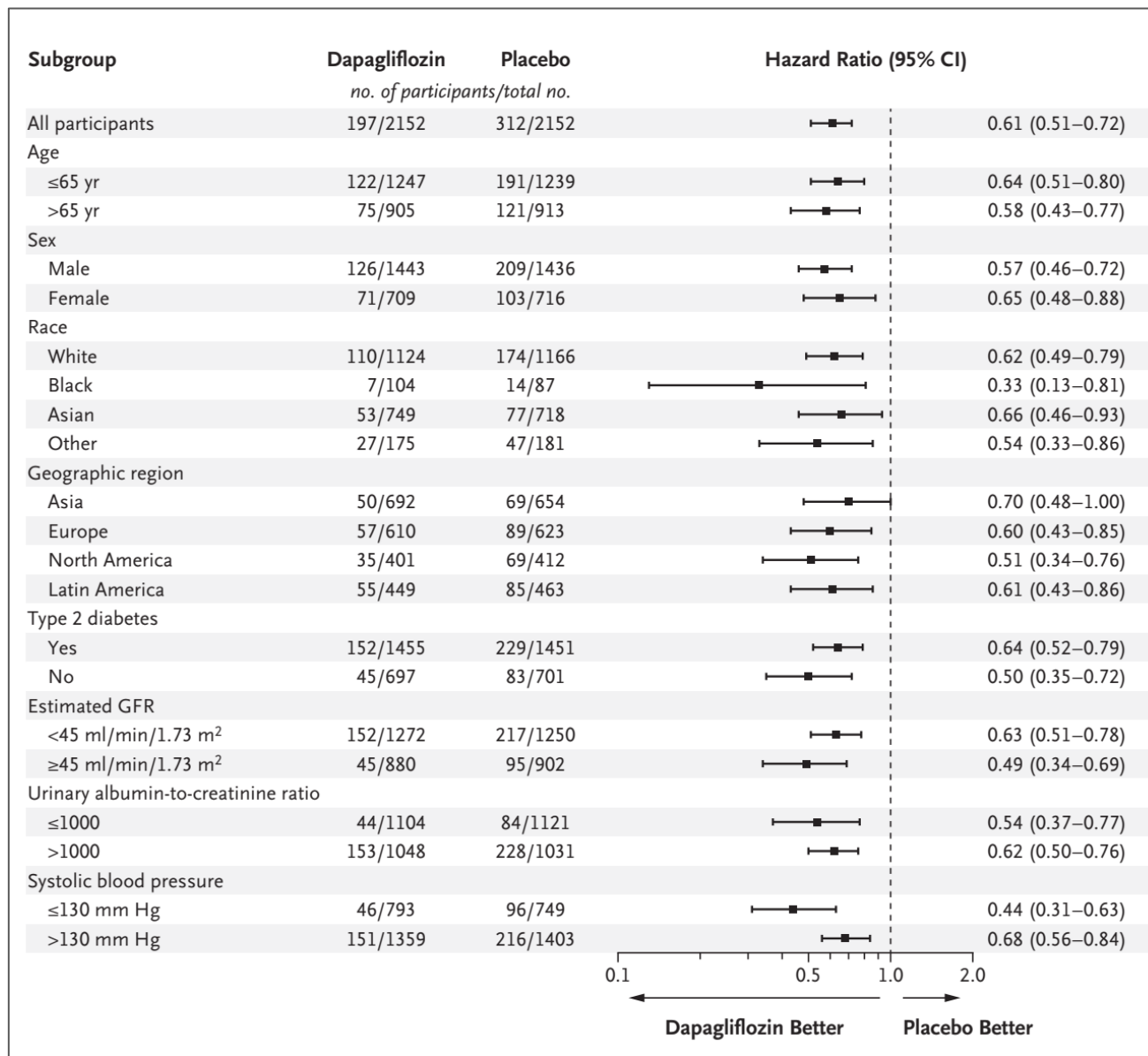
Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease

N Engl J Med 2020; 383:1436-1446



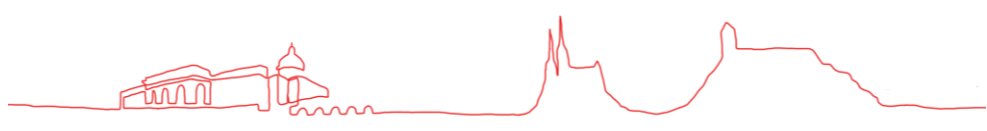
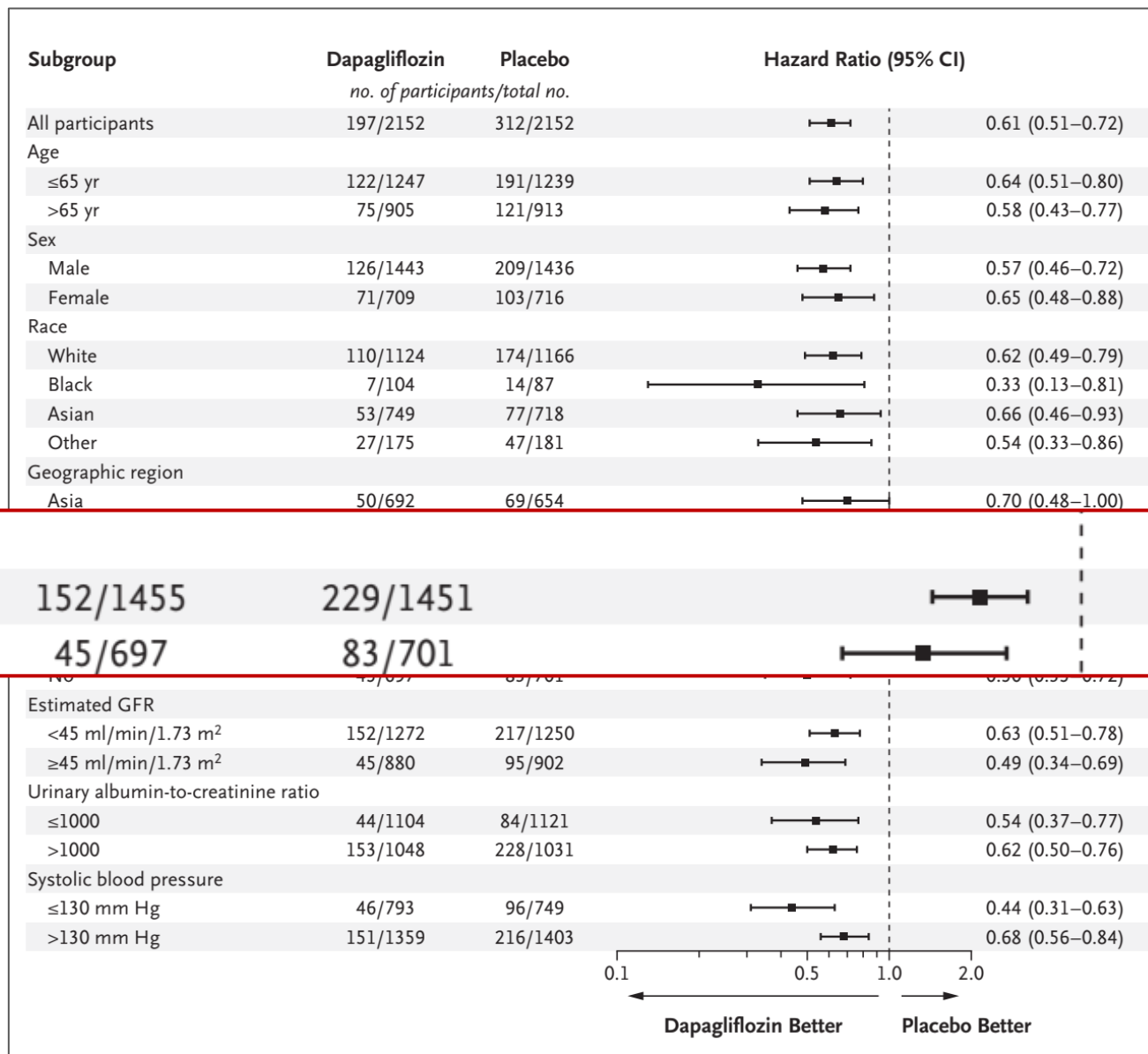
Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease

N Engl J Med 2020; 383:1436-1446



Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease

N Engl J Med 2020; 383:1436-1446



Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease

N Engl J Med 2020; 383:1436-1446

CONCLUSIONS

Among patients with chronic kidney disease, regardless of the presence or absence of diabetes, the risk of a composite of a sustained decline in the estimated GFR of at least 50%, end-stage kidney disease, or death from renal or cardiovascular causes was significantly lower with dapagliflozin than with placebo. (Funded by Astra-



Bezpečnostní profil ve studii DAPA-CKD

Outcome	Dapagliflozin		Placebo		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no./total no. (%)	events/100 patient-yr	no./total no. (%)	events/100 patient-yr		
Safety outcomes[‡]						
Discontinuation of regimen due to adverse event	118/2149 (5.5)	—	123/2149 (5.7)	—	—	0.79
Any serious adverse event	633/2149 (29.5)	—	729/2149 (33.9)	—	—	0.002
Adverse events of interest						
Amputation [§]	35/2149 (1.6)	—	39/2149 (1.8)	—	—	0.73
Any definite or probable diabetic ketoacidosis	0/2149	—	2/2149 (<0.1)	—	—	0.50
Fracture [¶]	85/2149 (4.0)	—	69/2149 (3.2)	—	—	0.22
Renal-related adverse event [¶]	155/2149 (7.2)	—	188/2149 (8.7)	—	—	0.07
Major hypoglycemia	14/2149 (0.7)	—	28/2149 (1.3)	—	—	0.04
Volume depletion [¶]	127/2149 (5.9)	—	90/2149 (4.2)	—	—	0.01

N Engl J Med 2020; 383:1436-1446

Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease

N Engl J Med 2020; 383:1436-1446

CONCLUSIONS

Among patients with chronic kidney disease, regardless of the presence or absence of diabetes, the risk of a composite of a sustained decline in the estimated GFR of at least 50%, end-stage kidney disease, or death from renal or cardiovascular causes was significantly lower with dapagliflozin than with placebo. (Funded by Astra-

Dapagliflozin je hrazen u dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) v rozmezí 25–75 ml/min/1,73m² (0,41-1,25 ml/s) a poměrem albumin/kreatinin v rozmezí 200-5 000 mg/kg (22,6-565 g/mol), kteří jsou léčeni stabilní dávkou inhibitoru angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEI), nebo blokátoru receptoru typu 1 pro angiotenzin II (ARB), nebo u kterých je terapie těmito přípravky kontraindikována.

SGLT2 inhibitors: the statins of the 21st century

Eugene Braunwald  ^{1,2*}

A relatively small number of drugs have been responsible for major advances in medical practice. The discovery, development, and elucidation of the mechanisms of action of aspirin, penicillin, and statins are remarkable success stories, each with some surprises and each crowned by a Nobel Prize. The sodium glucose co-transporter inhibitors have been proven effective in the treatment of type 2 diabetes mellitus, various forms of heart failure, and kidney failure and represent *the, or one of the,* major pharmacological advances in cardiovascular medicine in the 21st century.

European Heart Journal (2021) **00**, 1–2

doi:10.1093/eurheartj/ehab765

Aktuální role SGLT2i dle E. Braunwalda



1. SGLT2 inhibitors are not only glucosuric but also reduce the development and progression of heart failure and prolong life in patients with T2DM and reduced left ventricular ejection fraction.

2. SGLT2 inhibitors improve outcomes in patients with HFrEF irrespective of the presence or absence of T2DM, thereby greatly expanding the potential target population for these drugs.

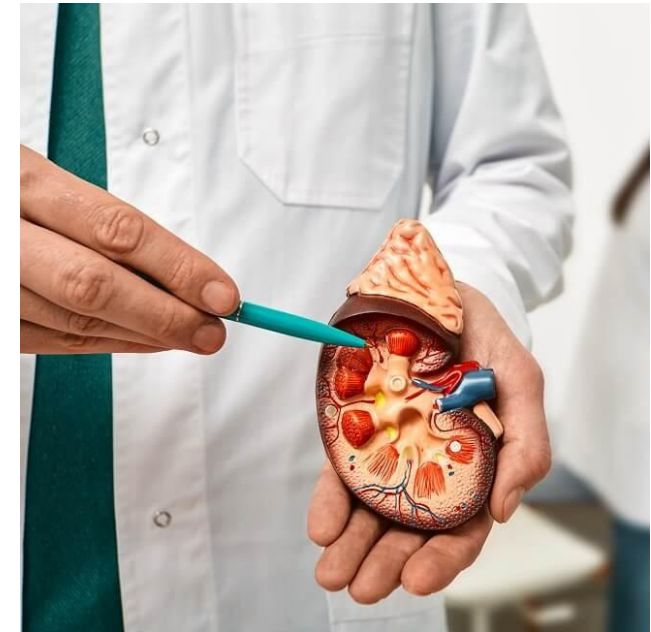
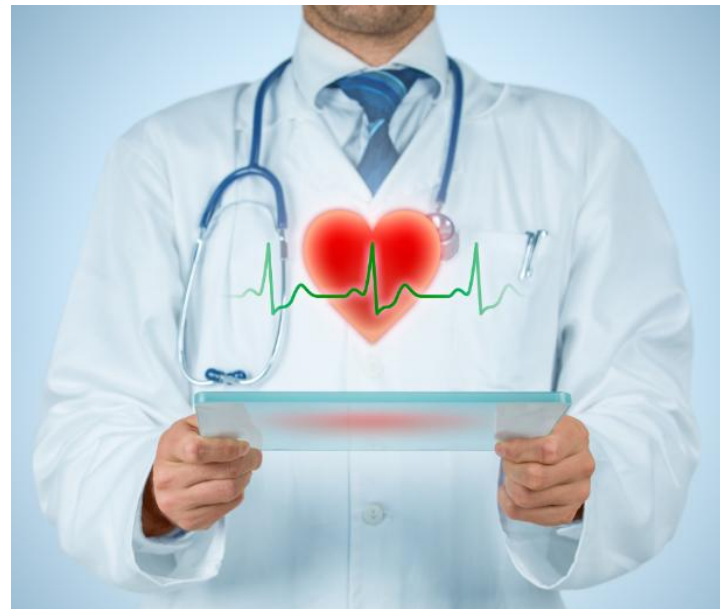
3. SGLT2 inhibitors appear to be beneficial in patients with chronic heart failure over a wide range of ejection fractions, again greatly expanding the target population even further.

4. SGLT2 inhibitors slow the development of end-stage kidney disease in patients with chronic kidney disease. The benefit of SGLT2i in patients without T2DM but with a variety of chronic kidney diseases is under investigation.

European Heart Journal (2021) **00**, 1–2
doi:10.1093/eurheartj/ehab765



Které specializace dnes s dapagliflozinem pracují?



Závěry

- SGLT2i jsou unikátní lékovou skupinou, která způsobila revoluci v léčbě HFrEF bez ohledu na přítomnost diabetu.
- SGLT2i jsou unikátní lékovou skupinou, která vedle kardioprotekce přináší také velmi přesvědčivou nefroprotekcí.
- Mají výhody v malém množství kontraindikací, v absenci nutnosti titrovat dávku a v podávání v jedné denní dávce.
- Mají velmi příznivý bezpečnostní profil podobný placebo.





Děkuji za pozornost!



Zkrácená informace o léčivém přípravku

FORXIGA® 10 mg potahované tablety

Kvalitativní a kvantitativní složení:

Dapagliflozinum propandiolium monohydricum odpovídající dapagliflozinum 10 mg v 1 potahované tabletě. Jedna 10 mg tableta obsahuje 50 mg laktosy.

Terapeutické indikace: Diabetes mellitus 2. typu (DM2) – u dospělých pacientů a dětí ve věku 10 let a starších - jako přídatná léčba k dietě a fyzické aktivitě ke zlepšení kontroly glykemie - jako monoterapie, pokud je podávání metforminu nevhodné v důsledku intolerance; - jako přídatná léčba k jiným léčivým přípravkům k léčbě DM2. Výsledky studií ve vztahu ke kombinované léčbě s jinými léčivými přípravky, vlivy na kontrolu glykemie a kardiovaskulární příhody a studované populace viz SPC. Srdeční selhání (SS) – k léčbě dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí. Chronické onemocnění ledvin (CKD) – k léčbě dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin.

Dávkování a způsob podání: DM2 -10 mg dapagliflozinu jednou denně. Pokud je dapagliflozin podáván v kombinaci s inzulínem nebo inzulínovými sekretagogy, lze uvažovat o jejich snížené dávce, aby se snížilo riziko hypoglykemie. SS, CKD – 10 mg dapagliflozinu jednou denně. Přípravek se podává perorálně, jednou denně, kdykoli v průběhu dne, s jídlem nebo mimo jídlo. Tablety se polykají celé.

Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.

Zvláštní upozornění a opatření pro použití: Není nutná úprava dávky s ohledem na funkci ledvin. Nedoporučuje se zahájit léčbu dapagliflozinem u pacientů s eGFR < 25 ml/min. Účinnost dapagliflozinu na snížení glukózy závisí na funkci ledvin, a je snížena u pacientů s eGFR < 45 ml/min a pravděpodobně chybí u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a je třeba zvážit další léčbu snižující hladinu glukózy, pokud je nutná další kontrola glykémie. Dapagliflozin se nemá používat k léčbě pacientů s diabetem 1. typu. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je zvýšená expozice dapagliflozinu. Nedoporučuje se upravovat dávku dle věku. V důsledku mechanismu účinku zvyšuje dapagliflozin diurézu, která může vést k mírnému snížení krevního tlaku. Opatrnosti je zapotřebí u pacientů, u kterých může pokles krevního tlaku vyvolaný dapagliflozinem představovat riziko. U pacientů léčených inhibitory společného transportéru pro sodík a glukózu (SGLT2i), byly vzácně hlášeny případy diabetické ketoacidózy (DKA), u rizikových pacientů je nutno užívat SGLT2i opatrně. Před zahájením léčby mají být pacienti vyšetřeni s ohledem na riziko DKA. Více informací viz SPC. Pokud se vyskytnou známky nebo symptomy ketoacidózy, mají být pacienti poučeni, aby si změřili hladiny ketonů. Po uvedení přípravků SGLT2i na trh byly u pacientů hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perinea (Fournierova gangréna) – jde o vzácnou, ale závažnou a potenciálně život ohrožující příhodu, která vyžaduje neodkladnou léčbu a je třeba poučit pacienta. Vylučování glukózy močí může být spojeno se zvýšeným rizikem infekcí močových cest. Zkušenosti s dapagliflozinem u pacientů se SS ve třídě IV podle NYHA jsou omezené. Nejsou žádné zkušenosti s dapagliflozinem v léčbě CKD u pacientů bez diabetu, kteří nemají albuminurii. Pacienti s albuminurií mohou mít z léčby dapagliflozinem větší prospěch. Ve studiích pacientů s DM2 s SGLT2i byl pozorován zvýšený výskyt amputací na dolních končetinách a není známo, zda jde o skupinový účinek. Je důležité poučit pacienty o pravidelné preventivní péči o nohy. Starší pacienti (≥ 65 let) mohou být rizikovější z pohledu objemové deplece. Pacienti léčení dapagliflozinem budou mít pozitivní výsledek testu na glukózu v moči, což je dáno mechanismem účinku léčivé látky.

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. Nedoporučuje se monitorovat glykemii metodou stanovení 1,5-AG, neboť měření není u pacientů užívajících SGLT2i spolehlivé. Dapagliflozin může zvyšovat renální exkreci lithia a hladina lithia v krvi se může snížit, koncentrace lithia v séru se má kontrolovat častěji*.

Těhotenství a kojení: Nejsou dostupné údaje o použití dapagliflozinu u těhotných žen. Jakmile je zjištěno těhotenství, musí se léčba dapagliflozinem přerušit. Není známo, zda se dapagliflozin a/nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

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 hypoglykemie, pokud je dapagliflozin podáván souběžně s deriváty sulfonylmočoviny nebo s inzulínem.

Nežádoucí účinky: Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích byly infekce pohlavních orgánů, výskyt hypoglykemií byl srovnatelný s placebem, jejich frekvence se zvýšila při kombinaci se SU či inzulínem. Dalšími častými nežádoucími účinky byly infekce močových cest, závratě, dysurie, polyurie, bolest zad, zvýšený hematokrit, snížená renální clearance kreatininu během zahájení léčby, dyslipidemie a vyrážka. Méně časté jsou plísňové infekce, objemová deplece, žízeň, zácpa, sucho v ústech, nykturie, vulvovaginální pruritus, pruritus genitálu, zvýšený kreatinin či zvýšená močovina v krvi, snížená tělesná hmotnost, vzácně DKA (při použití u DM2), velmi vzácně angioedém a tubulointersticiální nefritida*. U pacientů užívajících inhibitory SGLT2, včetně dapagliflozinu, byly velmi vzácně hlášeny případy Fournierovy gangrény. Celkový bezpečnostní profil dapagliflozinu u pacientů s SS a CKD odpovídal známému bezpečnostnímu profilu dapagliflozinu.

Zvláštní opatření pro uchovávání: Nevyžaduje se. **Druh obalu a velikost balení:** A1/A1 blister, 28 a 98 potahovaných tablet v neperforovaných kalendářních blistrech; 30x1 a 90x1 potahovaná tableta v perforovaných jednodávkových blistrech.

Držitel rozhodnutí o registraci: AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švédsko **Registrační čísla:** EU/1/12/795/007-008, EU/1/12/795/009-010 **Datum revize textu:** 15.7.2022

* Všimněte si, prosím, změny v informacích o léčivém přípravku.

© AstraZeneca 2022

Registrovaná ochranná známka FORXIGA je majetkem AstraZeneca plc. Referenční číslo dokumentu: 15072022API

Přípravek Forxiga 10 mg je v ČR hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Na trhu nemusí být aktuálně dostupná všechna balení. Přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice, tel.: +420 222 807 111, <http://www.astrazeneca.cz>