

Liečebná stratégia sekundárnej prevencie po infarkte myokardu

J. Murín

Súhrn

U pacientov s prekonanou vážnou ischemickou kardiovaskulárnou (KV) príhodou, teda aj po infarkte myokardu (IM), býva v následnom období ďalej zvýšené riziko výskytu ďalších ischemických príhod. Aby sme im zabránili, musíme týchto chorých stratifikovať, a tým s najvyšším KV rizikom ponúknuť najúčinnjšiu ochrannú liečbu. Register REACH (REduction of Atherothrombosis for Continued Health) ponúka možnosť, ako spomínaných pacientov stratifikovať. Ďalej ponúka štvorročnú analýzu výskytu nasledovných ischemických KV príhod (súbor viac ako 20 000 chorých). Veľká klinická štúdia CHARISMA (viac ako 15 000 chorých) analyzovala účinnosť kombinovanej antiagregačnej liečby (rameno: aspirín 100 mg denne s klopidogrelom 75 mg denne) oproti ramenu liečených len aspirínom 100 mg denne. Pacienti boli po prekonanej ischemickej KV príhode, ale štúdia nepreukázala benefit kombinovanej antiagregačnej liečby v celom súbore. Avšak v podskupine chorých po prekonanom IM sa tento benefit potvrdil (redukcia KV príhod o 23 %, štatisticky významne). A v nedávno zverejnenej veľkej klinickej štúdii (PEGASUS TIMI 54, asi 21 000 chorých) testovali inú kombinovanú antiagregačnú liečbu (aspirín 100 mg denne s ticagrelorom – buď v dávke 60 mg, alebo v dávke 90 mg 2× denne) voči monoterapii aspirínom 100 mg denne. Tu sa preukázal významný benefit v redukcii následných KV príhod (o 15 %) u chorých po prekonanom IM v minulosti. Svitá ďalšia nádej pre našich pacientov.

Kľúčové slová

kardiovaskulárne riziko – infarkt myokardu – aspirín – klopidogrel – ticagrelor – ischemické príhody

Summary

Treatment strategy of secondary prevention after myocardial infarction. Patients after a serious ischemic cardiovascular (CV) event, including myocardial infarction (MI), have an increased risk of developing other ischemic events in future. To be able to prevent these events, we have to stratify these patients and provide the best possible preventive treatment to the subgroup at highest CV risk. The REACH register (REduction of Atherothrombosis for Continued Health) shows us how these high-risk patients should be stratified. It also provides an analysis (4 years of follow-up) of further development of further ischemic CV events after overcoming a CV event (more than 20,000 patients included). Large clinical trial CHARISMA (more than 15,000 patients) analyzed the effects of dual antiplatelet treatment (aspirin 100 mg and clopidogrel 75 mg daily) versus monotherapy with aspirin 100 mg daily in patients after ischemic CV events, however it did not find that dual antiplatelet treatment would be beneficial for all patients. A benefit was confirmed only in a subgroup of patients who had MI in the past (23 % reduction of CV events, statistically significant). The results of another big trial (PEGASUS TIMI 54, about 21,000 patients) have been published recently, testing dual antiplatelet treatment (aspirin 100 mg plus ticagrelor either 60 mg or 90 mg twice daily) versus monotherapy with aspirin 100 mg daily. It showed a significant benefit of both dual antiplatelet treatments over monotherapy with aspirin alone, consisting in a reduction (15 %) of further CV events. It is expected that our patients could also benefit from this type of treatment.

Keywords

cardiovascular risk – myocardial infarction – aspirin – clopidogrel – ticagrelor – ischemic events

ÚVOD

Pacienti s ateroskleróou majú zvýšené riziko výskytu ischemických príhod. Sem patria i pacienti s prekonaným infarktom myokardu (IM). Obvykle závisí u týchto pacientov na zostave „ich rizikových faktorov a kardiovaskulárnych (KV) ochorení“, aké je ich následné riziko vývoja nových ischemických príhod. Pre presné poznanie určovateľov tohoto KV rizika je potrebné, aby sme chorých po IM vedeli správne „rizikovo stratifikovať“ a potom následne i správne liečiť – a výskytu príhod zabrániť [1].

Viacere nedávne klinické štúdie s novými účinnými liečivami u pacientov s akútnymi koronárnymi syndrómami (AKS), ale i u pacientov so stabilnou formou aterosklerózy (t.j. s koronárnym, cerebrovaskulárnym či periférne vaskulárnym ochorením), a tiež u diabetikov, preukázali významný pokles výskytu následných KV príhod, než sa očakávalo (teda liečba bola účinnejšia) [2,3].

A preto je potreba definovať stav KV rizika dnešných pacientov (podľa dnes užívanej liečby AKS) v oblasti budúceho

výskytu KV príhod. Obzvlášť u pacientov po prekonanom IM, ktorých riziko je oveľa vyššie, ako je tomu u stabilných pacientov s ateroskleróou alebo u diabetikov.

MOŽNO NÁSLEDNÉ KARDIOVASKULÁRNE RIZIKO PRIAZNIVO OVPLYVNÍŤ? ČO ZISTILA ŠTÚDIA REACH?

REACH štúdia/register (REduction of Atherothrombosis for Continued Health) ponúka štvorročnú analýzu ná-

sledného KV rizika, aj u pacientov s prekonaným IM [1]. Do registra vstúpili pacienti ≥ 45 roční, s ≥ 3 rizikovými faktormi aterosklerózy, ale aj pacienti s prítomným klinickým aterosklerotickým ochorením (teda i s prekonaným IM). Údaje o rizikových faktoroch a o prekonaných KV príhodách boli overené v zdravotnej dokumentácii chorých. Obdobie zberu vstupných údajov bolo v rokoch 2003 – 2004 a výskyt následných KV príhod sa hodnotil v roku 2008 (t.j. po štyroch rokoch sledovania).

Hodnoteniu sa podrobilo 45 227 pacientov, z ktorých asi polovica (21 890 pacientov) prekonala v minulosti ischemickú príhodu (cerebrálnu, koronárnu či periférnu vaskulárnu). Ich vstupné charakteristiky boli nasledovné: 68 rokov v priemere, dve tretiny chorých (70 %) boli muži, hypertenziou trpelo 79 % zaradených, hypercholesterolémia 67 %, diabetes mellitus 2. typu 36 %, obezita štvrtina (25 %), fajčiarov bolo 14 %, srdcové zlyhanie malo 18 % osôb a fibriláciu predsieni 12 % pacientov.

Spomedzi 21 890 pacientov trpelo koronárnym ochorením (väčšina z nich prekonala IM) 71 % osôb, cerebrovaskulárnym ochorením 46 % osôb a periférnu vaskulárnym ochorením 9,6 % osôb. Liečba týchto pacientov bola štandardná a veľmi dobrá (antitrombotiká, hypolipidemiká, blokátory RAAS, betablokátory, diuretiká, anti-hypertenzívna liečba, event. nitráty).

V priebehu štvorročného sledovania až 5 481 pacientov malo aspoň jednu KV príhodu (2 315 prípadov úmrtí, 1 228 prípadov IM, 1 898 cievných mozgových príhod). Multivariátnymi prediktormi spomínaných príhod (podľa Coxovho regresného modelu) boli: polyvaskulárne aterosklerotické ochorenie (oproti pacientom len s rizikovými faktormi) s relatívnym rizikom (RR) 1,99 (štatisticky významné), srdcové zlyhávanie s RR 1,71 (významné), výskyt ischemickej príhody v prvom roku po predošlej príhode s RR tiež 1,71 (významné), ale výskyt ischemickej príhody po prvom roku od predošlej príhody mal RR len 1,41 (aj ono však bolo významné). Ešte diabetes

mal RR 1,44 (významne), ostatné parametre mali nižšie relatívne riziko.

U pacientov „len s rizikovými faktormi“ bol následný výskyt ischemických príhod len 9,1 %, u osôb so stabilným aterosklerotickým ochorením 12,2 %, ale u pacientov s prekonanou ischemickou príhodou dosiahol až 18,3 %. Polyvaskulárne ochorenie a diabetes spomínaný výskyt ešte o niečo zvyšovali, v poslednej podskupine chorých až na 25% výskyt ischemických príhod.

Možno teda výsledok registra uzavrieť tak, že najrizikovejšie sú osoby po prekonanej ischemickej príhode (najviac tu bolo osôb po prekonanom IM), a najviac príhod je tu hlavne v prvom roku po prekonanom IM, ale i v ďalších rokoch je tento výskyt stále vysoký. Sem teda treba sústrediť intenzívnu KV liečbu (tzv. sekundárnu prevenciu).

MOŽNO NÁSLEDNÉ KARDIOVASKULÁRNE RIZIKO PRIAZNIVO OVPLYVNIŤ „ZLEPŠENOU“ ANTIAGREGAČNOU LIEČBOU?

Veľká klinická štúdia (> 15 000 pacientov) CHARISMA [3] sledovala efekt dlhodobej kombinovanej antiagregačnej liečby (kyselina acetylsalicylová 100 mg denne spolu s klopidogrelom 75 mg denne) oproti podskupine chorých len na liečbe kyselinou acetylsalicylovou 100 mg/denno, a to u pacientov s viacerými KV rizikovými faktormi alebo s prítomným aterosklerotickým KV ochorením, teda i s osobami po prekonanom IM. Štúdia nepreukázala benefit duálnej antiagregačnej liečby, nakoľko primárny cieľ, t.j. redukcia KV mortality i výskytu IM, ale i cievných mozgových príhod, mal relatívne riziko poklesu príhod len v úrovni 0,93 (štatisticky nevýznamné). Avšak ďalšie analýzy štúdie preukázali následovný gradient benefitu kombinovanej (duálnej) antiagregačnej liečby:

- Redukciu primárneho cieľa o 12 % (RR 0,88) v podskupine chorých s evidentnou aterotrombózou (teda po vylúčení osôb len s kumuláciou rizikových faktorov z analýzy).
- Ďalej redukciu primárneho cieľa o 17 % (RR 0,83) v podskupine cho-

rých s prekonaným IM, cievnou mozgovou príhodou, NCMP či periférnym cievnym ochorením.

- Ale až 23 % redukciu primárneho cieľa (RR 0,77) u osôb len s prekonaným IM (teda toto bola najrizikovejšia podskupina chorých).

Inou veľkou štúdiou (> 26 000 pacientov so stabilným vaskulárnym ochorením) bola štúdia TRA2P-TIMI 54, ktorá porovnávala efekt vorapaxaru (blokuje pôsobenie trombínu) voči placebo pri ostatnej štandardnej liečbe chorých [4]. V podskupine chorých po prekonanom IM (> 17 000 pacientov) preukázal vorapaxar 20% (významnú) redukciu výskytu „KV mortality/IM/cievných mozgových príhod“ (z úrovne 9,7 % na úroveň 8,1 % výskytu) [4].

MOŽNO KARDIOVASKULÁRNE RIZIKO PO AKÚTNOM KORONÁRNOM SYNDRÓME OVPLYVNIŤ DLHODOBOU „ZLEPŠENOU“ ANTIAGREGAČNOU LIEČBOU? ČO ZISTILA ŠTÚDIA PEGASUS TIMI 54?

Kľúčovým elementom patofyziológie KV príhod po akútnom koronárnom syndróme (AKS) je aktivovaný trombocyt [5,6]. Potvrdili to klinické štúdie u pacientov s prekonaným IM, kde bol „aspirín“ (kyselina acetylsalicylová) veľmi účinný v redukcii následných KV príhod [7,8]. Avšak pridanie antagonistu receptora P2Y₁₂ k „aspirínu“ (hovoríme tu o duálnej antiagregačnej liečbe) bolo účinnejšie v redukcii následných ischemických KV príhod po prekonanom AKS [9,10]. Význam potentnej antiagregačnej liečby u týchto (AKS) pacientov potvrdzujú i nové klinické štúdie s novou generáciou antagonistov receptorov P2Y₁₂ (s prasugrelom a s ticagrelom) [11,12] – sú účinnejšie ako klopidogrel a majú oveľa menšiu variabilitu účinku.

Jasne to preukázala štúdia PLATO (study of PLATelet inhibition of patients Outcomes) [12]:

- Zaradené do štúdie boli osoby s AKS a porovnávala sa (okrem štandardnej

liečby AKS) tu štandardná antiagregačná liečba (kyselina acetylosalicylová 100 mg denne spolu s klopido-grelom 75 mg denne) s liečbou novou (kyselina acetylosalicylová 100 mg denne spolu s ticagrelorom 90 mg dvakrát denne).

- b) Primárnym cieľom štúdie bol výskyt „KV mortality/IM/cievnych mozgových príhod“ v oboch ramenách liečby.
- c) Preukázala sa tu superiorita liečby ticagrelorom nad klopido-grelom, nakoľko RR výskytu príhod bolo v hodnote 0,84 (významné), teda výskyt príhod primárneho cieľa bol v ramene liečby ticagrelorom o 16 % nižší (klopido-grelové rameno s výskytom príhod 11,7 %, ticagrelové rameno liečby s výskytom príhod 9,8 %). V prípade celkovej mortality bolo RR 0,78 (štatisticky významné), a v prípade KV mortality bolo RR 0,79 (tiež štatisticky významné). Liečba bola bezpečná s výskytom hemoragií 11,2 % (klopido-grelová liečba) a 11,6 % (ticagrelorová liečba) (rozdiel nevýznamný) a s intrakraniálnou hemoragiou len 0,3 % a 0,2 % (nevýznamný rozdiel výskytu). Dôležité je tu pripomenúť, že pokles výskytu KV príhod bol zrejme už na konci prvého mesiaca štúdie a pretrvával v celej štúdií (trvala 19 mesiacov).

Ticagrelor je veľmi potentný (ale reverzibilný a priamo účinný) antagonist receptoru P2Y₁₂, má rýchly nástup účinku (do 2 hod) a má nízku interindividuálnu variabilitu účinku [13].

ČO VŠAK DNES NEPOZNÁME?

Je to optimálne trvanie duálnej antiagregačnej (novej) liečby po prekonaní IM, nakoľko máme údaje zo štúdií (PLATO, iné [9,11,12]) v trvaní len do jedného roka po prekonaní AKS.

A tak vznikla štúdia PEGASUS TIMI 54 (the Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack using Ticagrelor Compared to Placebo on a background of Aspirin), ktorá analyzovala dlhodobú (viac ako po dobu jed-

ného roka) liečbu ticagrelorom (boli dve ramená liečby: 1/90 mg 2× denne a 2/60 mg 2× denne) spolu s aspirínom (100 mg denne). Nižšia dávka ticagreloru (60 mg) sa testovala v štúdií s hypotézou, že bude účinná a bezpečnejšia (oproti 90 mg dávke) [14]. Bola to randomizovaná, dvojito-slepá, placebo kontrolovaná multinárodná klinická štúdia u pacientov > 50 rokov, po prekonaní IM (v období 1 – 3 roky pred randomizáciou), ale i s ďalším rizikovým faktorom (vek ≥ 65, liečený diabetes, ďalší IM, viac-cievne koronárne ochorenie, glomerulárna filtrácia < 60 ml/min, ale nad 15 ml/min) a testovala redukcii KV príhod s pomocou liečby ticagrelorom spolu s aspirínom vs. liečby len samotným aspirínom. V prvom roku po IM boli pacienti kontrolovaní kvartálne a v ďalšom období 2× ročne. Asi 21 000 pacientov randomizovali do troch ramien liečby (ticagrelor 90 mg 2× denne, ticagrelor 60 mg 2× denne vždy s kyselínou acetylsalicylovou 10 mg denne, rameno liečby len s kyselínou acetylsalicylovou). Trvanie štúdie plánovali do výskytu 1 360 primárnych príhod (KV mortality, výskyt IM a cievnych mozgových príhod).

Vstupné charakteristiky zaradených v štúdií PEGASUS TIMI 54 sú nasledovné: vek 65 rokov (medián), BMI 28 (medián), 60 % zaradených bolo v Európe/J. Afrike, doba od prekonania IM do randomizácie bola 1,7 roku (medián), typ IM: NSTEMI (41 %), STEMI (54 %), nešpecifikované (5 %), vykonanie perkutánnej intervencie pri akútnom IM (83 %), aortokoronárny bypass (5 %), anamnéza periférneho arteriálneho ochorenia (5 %), vek ≥ 65 (55 %), liečený diabetes mellitus (28 %), druhý IM pred randomizáciou (17 %), viac-cievne koronárne ochorenie (60 %) a chronické obličkové ochorenie (6 %, glomerulárna filtrácia < 60 a > 15 ml/min). Informácia o liečbe pri vstupe do štúdie: kyselina acetylsalicylová (užívalo ju 99,9 % osôb a 97,3 % v dávkovom rozmedzí 75 – 100 mg denne), statíny (93 %), beta-blokátory (82 %), blokátory renín angiotenzín aldosterónovho systému (80 %).

Výsledky štúdie PEGASUS boli zverejnené 16. marca 2015 na kongrese ACC v San Diegu v USA [1]. Výskyt primárneho cieľa (KV mortality, IM a NCMP) bol v priebehu sledovania (medián 33 mesiacov liečby) 9 % v placebovom (aspirínovom) ramene liečby vs. 7,8 % v oboch ramenách liečby ticagrelorom, a teda relatívne riziko redukcii príhod tu bolo významne priaznivo ovplyvnené (s RR 0,85 pre dávku 90 mg a s RR 0,84 pre dávku 60 mg) [2]. Iné ciele boli podobne priaznivo ovplyvnené – KV mortality s RR 0,83 (významne), výskyt IM s RR 0,83 (významne), výskyt NCMP s RR 0,78 (významne) [3]. Priaznivý efekt liečby sa dotýkal vekovej skupiny pod 75 rokov, oboch pohlaví, akéhokoľvek typu IM a nezáležalo na tom, či IM vznikol skôr alebo neskôr ako dva roky pred začiatkom štúdie [4]. Bezpečnosť liečby: výskyt veľkých TIMI krvácaní bol asi 2 – 2,5× vyšší (2,6 % a 2,3 % vs. 1,1 %) v ticagrelových ramenách liečby (viac v ramene vyššej dávky), výskyt malých TIMI krvácaní bol tiež v podobnom pomere k aspirínu (ticagrelor 90 mg dávka s výskytom 1,3 %, dávka 60 mg s výskytom 1,2 % vs. aspirín s výskytom 0,4 %), výskyt fatálneho či intrakraniálneho krvácania bol však podobný v jednotlivých ramenách liečby (0,6 %, 0,7 % vs. 0,6 %). Iné prejavy: dyspnoe bolo významne častejšie v ticagrelových ramenách liečby (18,9 %, 15,8 % vs. 6,4 %) a mierny výskyt bol aj u dny (2,3 %, 2,0 % vs. 1,5 %) [15].

ZÁVER

A čo povedať záverom? Pridanie ticagreloru k nízkej dávke „aspirínu“ (kyseliny acetylsalicylovej) u stabilných pacientov s anamnézou prekonaného IM v minulosti redukuje významne o 15 % riziko „KV mortality/výskytu IM/výskytu NCMP“. Efekt ticagreloru bol konzistentný pre fatálne i nefatálne KV príhody, pretrvával v celom priebehu štúdie a zachoval sa aj v hlavných podskupinách chorých. Liečba ticagrelorom bola i bezpečná, nakoľko sa síce zvýšil výskyt veľkých i malých krvácaní, nie však fatálnych a intrakraniálnych krvácaní. Obe dávky ticagreloru

mali podobný klinický benefit, ale nežiaduce účinky boli menej frekventné u nižšej dávky ticagreloru (60 mg 2× denne).

Je preto možné uvažovať o dlhodobej duálnej antiagregačnej liečbe (nízka dávka aspirínu spolu s nižšou dávkou ticagreloru) u pacientov s prekonaným infarktom myokardu.

Literatúra

1. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA* 2010; 304(12): 1350–1357. doi: 10.1001/jama.2010.1322.
2. Harrington RA, Stone GW, McNulty E et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med* 2009; 361(24): 2318–2329. doi: 10.1056/NEJMoa0908628.
3. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354(16): 1706–1717.
4. Scirica BM, Bonaca MP, Braunwald E et al. Vopaxar for secondary prevention of thrombotic events for patients with previous myocardial infarction: a prespecified subgroup analysis of the TRA 2P – TIMI 50 trial. *Lancet* 2012; 380(9580): 9850. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61269-0.
5. Kapoor JR. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2008; 358(15): 1638–1645. doi: 10.1056/NEJMc080056.
6. Jennigs LK. Role of platelets in atherothrombosis. *Am J Cardiol* 2009; 103 (Suppl 3): 4A–10A. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.11.017.
7. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324(7329): 71–86.
8. Baigent C, Blackwell L, Collins R et al. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373(9678): 1849–1860. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1.
9. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345(7): 494–502.
10. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352(12): 1179–1189.
11. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357(20): 2001–2015.
12. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361(11): 1045–1057. doi: 10.1056/NEJMoa0904327.
13. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 Antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J* 2006; 27(9): 1038–1047.
14. Bonaca MP, Bhatt DL, Braunwald E et al. Design and rationale for the prevention of cardiovascular events in patients with prior heart attack using ticagrelor compared to placebo on a background of aspirin-thrombolysis in myocardial infarction 54 (PEGASUS-TIMI 54) trial. *Am Heart J* 2014; 167(4): 437–444. doi: 10.1016/j.ahj.2013.12.020.
15. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M et al. Long-term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2015. [Epub ahead of print]. doi: 10.1056/NEJMoa1500857.

prof. MUDr. Ján Murín, CSc.

I. interná klinika, LF UK a UN Bratislava

jan.murin@gmail.com

INOVÁCIA V LIEČBE DM 2. TYPU

PRVÝ VYSOKOSELEKTÍVNY SGLT2 INHIBÍTOR^{2,3}

VIACERO BENEFITOV PRE VAŠICH PACIENTOV S DM 2. TYPU



- ☞ Signifikantné a dlhodobé zníženie hladiny HbA_{1c}^{1,2,3}
- ☞ Ďalšie benefity: zníženie hmotnosti a redukcia krvného tlaku^{1,2,3}
- ☞ Nízka incidencia hypoglykemických príhod^{1,2,3}


forxigaTM
(dapagliflozín)

Skrátená informácia o lieku:

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

Názov lieku: Forxiga 10 mg filmom obalené tablety **Lieková forma:** Filmom obalená tableta **Zloženie:** Každá tableta obsahuje monohydrát dapagliflozínu propándiolu, čo zodpovedá 10 mg dapagliflozínu. **Terapeutické indikácie:** Forxiga je indikovaná u dospelých pacientov vo veku 18 rokov a starších s diabetom mellitus 2. typu na zlepšenie kontroly glykémie ako: Monoterapia, keď samotná diéta a pohybová aktivita neposkytujú dostatočnú kontrolu glykémie u pacientov, u ktorých sa užívanie metformínu kvôli neznášanlivosti považuje za nevhodné. Ako prídavná kombinovaná liečba v kombinácii s inými liekmi znižujúcimi hladinu glukózy vrátane inzulínu, keď tieto spolu s diétou a pohybovou aktivitou neposkytujú dostatočnú kontrolu glykémie. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Monoterapia a prídavná kombinovaná liečba: Odporúčaná dávka je 10 mg dapagliflozínu jedenkrát denne v monoterapii a v prídavnej kombinovanej liečbe s inými liekmi znižujúcimi hladinu glukózy vrátane inzulínu. Ak sa dapagliflozín používa v kombinácii s inzulínom alebo antidiabetikom, ako je sulfonylurea, môže sa zväčšiť nižšia dávka inzulínu alebo antidiabetika na zníženie rizika hypoglykémie (pozri časti 4.5 a 4.8). **Porucha funkcie obličiek:** Účinnosť dapagliflozínu závisí od funkcie obličiek a účinnosť je znížená u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek a pravdepodobne je nedostatočná u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek. Forxiga sa neodporúča používať u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek (pacienti s klírensom kreatinínu [CrCl] < 60 ml/min alebo odhadovanou glomerulárnou filtráciou [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m²). **Porucha funkcie pečene:** U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sa odporúča začiatková dávka 5 mg. **Starší pacienti (> 65 rokov):** Všeobecne nie je odporúčaná žiadna úprava dávkovania v závislosti od veku. Má sa vziať do úvahy funkcia obličiek a riziko deplecie objemu. Liečba dapagliflozínom sa neodporúča začať u pacientov vo veku 75 rokov a starších vzhľadom na obmedzené terapeutické skúsenosti. **Deti a dospievajúci:** Bezpečnosť a účinnosť dapagliflozínu u detí vo veku 0 až < 18 rokov nebola doteraz stanovená. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Osobitné upozornenia:** Forxiga sa nemá používať u pacientov s diabetom mellitus 1. typu alebo na liečbu diabetetickej ketoacidózy. Účinnosť dapagliflozínu závisí od funkcie obličiek a účinnosť je znížená u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek a pravdepodobne je nedostatočná u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek. Forxiga sa neodporúča používať u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek (pacienti s CrCl < 60 ml/min alebo eGFR < 60 ml/min/1,73 m²). Dapagliflozín sa neodporúča u pacientov užívajúcich slučkové diuretiká alebo u pacientov s depléciou objemu, napr. z dôvodu akútneho ochorenia (ako je gastrointestinálne ochorenie). Opatnosť je potrebná u pacientov, u ktorých by dapagliflozínom privedený pokles krvného tlaku mohol predstavovať riziko, ako sú pacienti so známym kardiovaskulárnym ochorením, pacienti na antihypertenznej liečbe s anamnézou hypotenzie alebo starší pacienti. U starších pacientov je väčšia pravdepodobnosť, že majú poruchu funkcie obličiek a/alebo sú liečení antihypertenzívnymi liekmi, ktoré môžu spôsobiť zmeny renálnych funkcií, ako sú inhibitory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE-I) a blokátory receptorov typu 1 pre angiotenzín II (ARB). Starší pacienti môžu mať zvýšené riziko vzniku deplecie objemu a je u nich väčšia pravdepodobnosť, že budú liečení diuretikami. U pacientov užívajúcich dapagliflozín, v prípade pridružených stavov, ktoré môžu viesť k deplícii objemu, sa odporúča starostlivo sledovať stav objemu a elektrolytov. U pacientov, u ktorých sa vyvinula deplécia objemu, sa odporúča dočasne prerušiť liečbu dapagliflozínom pokiaľ sa neupraví deplécia. Vylúčovanie glukózy močom môže súvisieť so zvýšeným rizikom infekcie močových ciest; preto sa má počas liečby pyelonefritídou alebo urepsy zväčšiť dočasne prerušenie liečby dapagliflozínom. **Liekové a iné interakcie:** Diuretiká - Dapagliflozín sa môže pridať k diuretickému účinku tiazidov a slučkových diuretik a môže zvýšiť riziko dehydratácie a hypotenzie. Inzulín a antidiabetiká, ako sú deriváty sulfonylurey spôsobujú hypoglykémii. Preto sa môže vyžadovať nižšia dávka inzulínu alebo antidiabetik, aby sa znížilo riziko hypoglykémie pri použití v kombinácii s dapagliflozínom. Interakčné skúšania vykonané u zdravých jedincov, väčšinou s jednodávkovým režimom užívania, naznačujú, že farmakokinetika dapagliflozínu sa nemení metformínom, pioglitazónom, sitagliptínom, glimepirídom, voglibozou, hydrochlorotiazídom, bumetanídom, valsartanom alebo simvastatínom. **Použitie v gravidite a počas laktácie:** Ak sa zistí gravidita, liečba dapagliflozínom sa má ukončiť. Dapagliflozín sa nemá užívať kým sa dojeť. **Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje:** Forxiga nemá žiadny alebo zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť upozomení na riziko hypoglykémie pri užívaní dapagliflozínu v kombinácii so sulfonylureou alebo inzulínom. **Nežiaduce účinky:** Veľmi časte nežiaduce reakcie: Hypoglykémia (keď sa použije so sulfonylureou alebo inzulínom). Časte nežiaduce reakcie: Vulvovaginitída, balanitída a súvisiace genitálne infekcie, infekcia močových ciest, závrat, dyslipidémia, zvýšenie hematokritu, zníženie renálneho klírensu kreatinínu, dyzúria, polyúria, bolesť chrbta. Menej časte: Plesňová infekcia, vulvovaginálny pruritus, genitálny pruritus, deplécia objemu, smäd, zápcha, sucho v ústach, zvýšenie kreatinínu v krvi, zvýšenie močoviny v krvi, zníženie hmotnosti, noktúria, porucha funkcie obličiek **Balenie:** Alu/Alu blister, balenia po 14, 28 a 98 filmom obalených tabliet v neperforovaných kalendárnych blistroch, balenia po 30 x 1 a 90 x 1 filmom obalených tabliet v perforovaných blistroch s jednotlivou dávkou. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EIG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge, Veľká Británia; Pred predpisanim lieku Forxiga si, prosím, prečítajte Súhrn charakteristických vlastností lieku. **Spôsob výdaja:** Na lekársky predpis. **Dátum poslednej revízie textu:** Október 2014.

1. Forxiga. Súhrn charakteristických vlastností lieku Forxiga. Dátum poslednej revízie textu: Október 2014.; 2. List JF et al. Diabetes Care 2009; 32: 650–57.; 3. Bailey CJ et al. BMC Medicine 2013; 11:43;