

Kardiovaskulárne štúdie v diabetológii z pohľadu diabetológa

Z. Schroner, V. Uličiansky

Súhrn

Každé nové antidiabetikum musí byť nielen účinné, ale aj bezpečné. Liečba daným antidiabetickým preparátom by mala byť asociovaná s nízkym rizikom hypoglykémie. Dôležitá je tiež jeho renálna, onkologická aj kardiovaskulárna bezpečnosť. Odporúčania FDA z roku 2008 pre nové antidiabetiká zdôrazňujú nutnosť kardiovaskulárnej bezpečnosti (účinnosti) pred samotným znížením glykémie. Článok rozoberá v súčasnosti prebiehajúce alebo už ukončené veľké randomizované kontrolované klinické štúdie hodnotiace kardiovaskulárnu bezpečnosť nových antidiabetických preparátov (liekov založených na účinku inkretínov, inhibitorov SGLT2) u pacientov s diabetes mellitus 2. typu.

Kľúčové slová

kardiovaskulárna bezpečnosť – klinické štúdie – nové antidiabetiká – diabetes mellitus 2. typu

Summary

Cardiovascular study in Diabetologia, in view of diabetologists. Every new antidiabetic drug must not only be effective but also safe. Treatment with this antidiabetic preparation should be associated with low risk of hypoglycemia. Renal, oncologic and also cardiovascular safety is also important. 2008 FDA guidelines emphasise cardiovascular safety (effectivity) before focusing on glucose lowering. This article describes ongoing or finished cardiovascular outcome studies with novel antidiabetes agents (incretin based therapy, inhibitors of SGLT2) in patients with type 2 diabetes mellitus.

Keywords

cardiovascular safety – clinical studies – new antidiabetics – type 2 diabetes mellitus

ÚVOD

V diabetológii bolo za posledné desaťročie vyvinutých veľa nových liekov, ktoré boli registrované na klinické použitie alebo sú v záverečných fázach klinického testovania s reálnou perspektívou, že budú v dohľadnom čase dostupné v klinickej praxi. Každé nové antidiabetikum musí byť nielen účinné, ale aj bezpečné. Liečba daným antidiabetickým preparátom by mala byť asociovaná s nízkym rizikom hypoglykémie. Dôležitá je tiež jeho renálna, onkologická aj kardiovaskulárna (KV) bezpečnosť. Diabetici sú výrazne ohrozená skupina, čo sa týka výskytu KV ochorení. Diabetes mellitus (DM) 1. typu a predovšetkým diabetes mellitus 2. typu sú spojené s vysokou morbiditou a mortalitou na kardiovaskulárna ochorenia [1].

DÔVODY INICIÁCIE VEĽKÝCH RANDOMIZOVANÝCH KONTROLOVANÝCH KLINICKÝCH ŠTÚDIÍ HODNOTIACIACH KARDIOVASKULÁRNU BEZPEČNOSŤ NOVÝCH ANTIDIABETÍK

V júli 2008: poradný výbor FDA (The Food and Drug Administration – Agentúra pre kontrolu potravín a liečiv) pre endokrinologické a metabolické lieky vydal s cieľom určiť bezpečnosť nových antidiabetík na liečbu DM 2. typu usmerenie k hodnoteniu rizika, a to:

- Počas vývoja antidiabetík sa bude venovať väčšia pozornosť ich vplyvu na KV riziko. Odporúča sa preukázať, že liečba nebude mať za následok neprijateľné zvýšenie KV rizika.
- Zadávateľia štúdií sa budú venovať kľúčovým oblastiam (zaradovanie

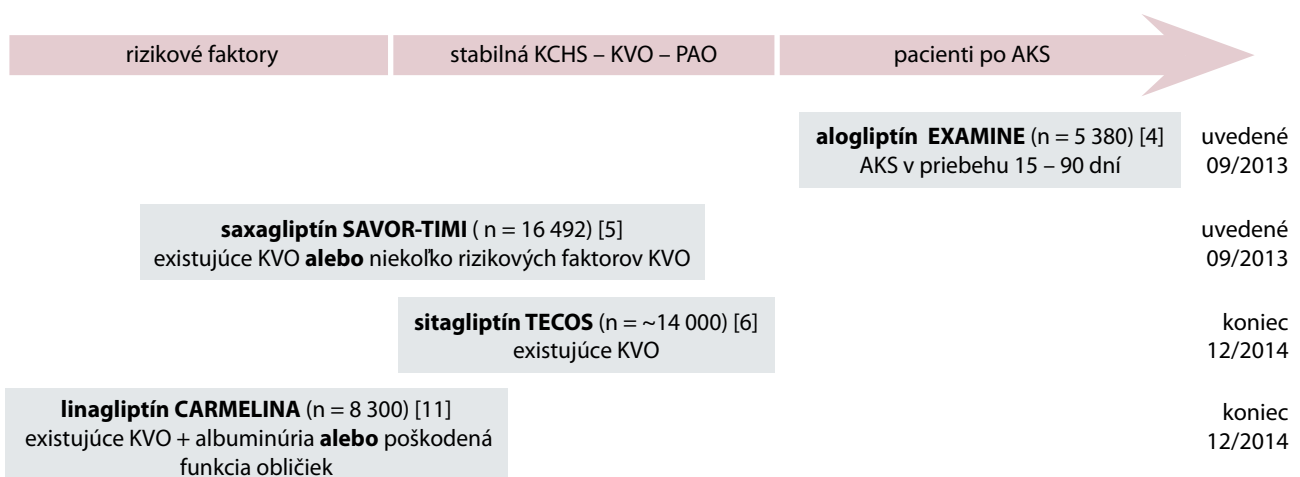
pacientov s vyšším rizikom KV príhod, napr. pacientov s pokročilou formou KV ochorenia, starších pacientov a pacientov s poškodenou funkciou obličiek, trvanie štúdie ≥ 2 roky).

- Horná hranica 95% CI pre HR pre závažné KV príhody by mala byť menšia ako 1,3 [2].

Jedným z hlavných dôvodov týchto požiadaviek zo strany FDA bolo v roku 2007 publikovanie nezávislej metaanalýzy, ktorá hodnotila výskyt infarktu myokardu (IM) a smrti z KV príčin (dáta z 42 roziplitazónových štúdií). Táto metaanalýza zistila, že roziplitazón bol asociovaný so signifikantným zvýšením rizika IM a smrti z KV príčin (OR pre IM: 1,43 (95% CI 1,03 – 1,98; $p = 0,03$) a OR pre smrť z KV príčin: 1,64 (95% CI 0,98 – 2,74; $p = 0,06$) [3].

Tab. 1. Veľké klinické štúdie hodnotiace KV bezpečnosť inkretínovej liečby.

Názov štúdie	Liek	Počet pacientov	Čas
DPP-4 inhibítory			
SAVOR	saxagliptin	n = 16 492	začala 2010; ukončená
EXAMINE	alogliptin	n = 5 384	začala 2009; ukončená
TECOS	sitagliptin	n = 14 000	začala 2008; ukončená 2014
CAROLINA	linagliptin	n = 6 000	začala 2010; ukončená 2018
CARMELINA	linagliptin	n = 8 300	začala 2013; ukončená 2018
GLP-1 analógy			
ELIXA	lixisenatide	n = 6 000	začala 2010; ukončená 2015
EXSCEL	exenatide	n = 14 500	začala 2010; ukončená 2017
LEADER	liraglutide	n = 9 340	začala 2010; ukončená 2016
REWIND	dulaglutide	n = 9 622	začala 2011; ukončená 2019
SUSTAIN 6	semaglutide	n = 3 260	začala 2013; ukončená 2016



Obr. 1. Veľké klinické štúdie zamerané na KV príhody pri liečbe DPP-4 inhibítormi.

VEĽKÉ RANDOMIZOVANÉ KONTROLOVANÉ KLINICKÉ ŠTÚDIE HODNOTIACE KARDIOVASKULÁRNU BEZPEČNOSŤ INKRETÍNOVEJ LIEČBY

V tab. 1 je prehľad veľkých klinických štúdií hodnotiacich KV bezpečnosť inkretínovej liečby. Na obr. 1 sú klinické štúdie zamerané na KV príhody pri liečbe DPP-4 inhibítormi.

Výsledky štúdií EXAMINE a SAVOR-TIMI boli prvýkrát prezentované na 49. kongrese EASD (Európskej asociácie pre

štúdium diabetu) v roku 2013 v Barcelone a štúdie TECOS na 75. kongrese ADA (Americkéj diabetologickej federácie) v roku 2015 v Bostone.

V tab. 2 je základná charakteristika štúdií EXAMINE, SAVOR-TIMI a TECOS. Základným cieľom štúdie EXAMINE bolo dokázať, že u pacientov s DM 2. typu a s nedávno prekonaným akútnym koronárnym syndrómom (AKS), so štandardnou diabetickou starostlivosťou a sekundárnou KV prevenciou nie je výskyt závažných KV príhod pri liečbe alogliptínom vyšší ako

pri liečbe placebo. V štúdiu EXAMINE bol dosiahnutý primárny cieľ štúdie, a to, že v skupine pacientov liečených alogliptínom nebol pozorovaný zvýšený výskyt závažných nežiaducich KV príhod u vysoko rizikových pacientov s DM 2. typu s čerstvo prekonaným akútnym koronárnym syndrómom v porovnaní s placebo (RR 0,96 CI: horná hranica 1,16; p < 0,001 pre noninferioritu). Výsledky boli dosiahnuté v kontexte signifikantne nižšej hodnoty HbA_{1c} pri liečbe alogliptínom (-0,36 % DCCT) vysokej úrovne štandardnej

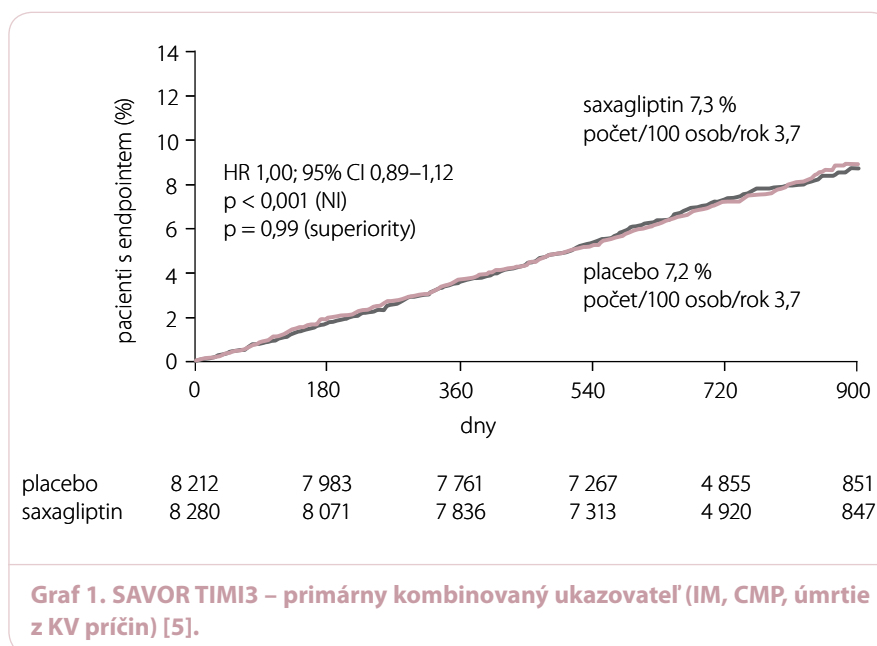
Tab. 2. Základná charakteristika štúdií EXAMINE, SAVOR-TIMI a TECOS.

	EXAMINE [4] alogliptín oproti placebo	SAVOR-TIMI [5] saxagliptín oproti placebo	TECOS [6] sitagliptín oproti placebo
počet pacientov (n)	5 380	16 492	~14 000
stredná dĺžka diabetu	≈ 7,2	10,3	neuveденé
východisková HbA _{1c} (%)	8,0	8,0	6,5 – 8,0
počet príhod	621	1 222	> 1 300
stredná dĺžka expozície	1,5	2,1	do 4,0

starostlivosti (ako diabetickej, tak aj kardiovaskulárnej) [4].

V štúdií SAVOR-TIMI (The Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus) preukázal noninferioritu v porovnaní s placebom, pokiaľ ide o primárny kombinovaný ukazovateľ (graf 1) [5]. V post-hoc analýze vykazoval alogliptín štatisticky nevýznamný trend smerom k zvýšenému počtu hospitalizácií kvôli zlyhaniu srdca a saxagliptín vykázal malý, ale štatisticky významný nárast počtu hospitalizácií kvôli zlyhaniu srdca (obr. 2). V žiadnej z týchto dvoch štúdií nebol pozorovaný trend k zvýšeniu incidencie karcinómu pankreasu ani pankreatitídy.

Štúdia TECOS (A Randomized, Placebo Controlled Clinical Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes After Treatment With Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control) porovnávala podávanie sitagliptínu a placebo u 14 671 pacientov



s DM 2. typu. Primárnym cieľom bol čas do výskytu nefatálneho infarktu, cievnej mozgovej príhody, hospitalizácie pre nestabilnú anginu pectoris alebo smrti z KV príčin. Preukázaná bola neu-

tralita sitagliptínu pri ovplyvnení uvedeneho kardiovaskulárneho cieľa. Na rozdiel od predchádzajúcich dvoch štúdií s gliptínmi (SAVOR-TIMI so saxagliptínom a EXAMINE s alogliptínom) nebol

EXAMINE			
	alogliptín (n = 2 701)	placebo (n = 2 679)	HR (95% CI)
HZS ^a	3,9 %	3,3 %	1,19 (0,89 – 1,58)

EXAMINE: V post-hoc analýze bol pri alogliptíne v porovnaní s placebom zistený trend ($p =$ nestanovené) smerom k zvýšenému počtu hospitalizácií kvôli ZS

SAVOR-TIMI			
	saxagliptín (n = 8 280)	placebo (n = 8 212)	HR (95% CI)
HZS	3,5 %	2,8 %	1,27 (1,07 – 1,51)

SAVOR-TIMI: počet hospitalizácií kvôli ZS bol pri saxagliptíne v porovnaní s placebom výrazne zvýšený
Úmrtnosť kvôli ZS sa pri saxagliptíne a placebe výrazne nelíšila (0,5 % v oboch prípadoch)

Obr. 2. Štúdie EXAMINE a SAVOR-TIMI: hospitalizácia kvôli zlyhaniu srdca [4,5,12].

v štúdiu TECOS zaznamenaný ani nárast počtu hospitalizácií pre srdcové zlyhanie. Zaujímavým zistením bol mierny pokles glomerulárnej filtrácie u pacientov liečených sitagliptínom a tiež numericky vyšší výskyt akútnej pankreatitídy (absolútne počty pacientov s pankreatitídou boli však veľmi malé) [6].

Na 75. kongrese ADA v Bostone boli tiež prezentované výsledky štúdie ELIXA (Evaluation of Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes After Acute Coronary Syndrome During Treatment With AVE0010 (Lixisenatide)) Do tejto štúdie bolo zaradených viac než 6 000 pacientov s DM 2. typu, ktorí maximálne šesť mesiacov pred zaradením do štúdie prekonalí akútny koronárny syndróm. Pacienti boli randomizovaní do vetvy liečenej lixisenatidom v dávke 20 µg denne alebo do vetvy placebovej. Primárnym kombinovaným cieľom bol čas do výskytu nefatálneho infarktu, cievej mozgovej príhody, hospitalizácie pre nestabilnú anginu pectoris alebo smrti z kardiovaskulárnych príčin. V štúdiu bolo preukázané, že lixisenatid má v porovnaní s placebom na primárny cieľ neutrálny vplyv. Liečba lixisenatidom viedla k mierne významnejšiemu zlepšeniu kompenzácie a zníženiu hmotnosti (o 0,7 kg). Zaujímavým zistením bolo spomalenie progresie mikroalbuminúrie u pacientov liečených lixisenatidom. Z hľadiska bezpečnosti nedošlo pri liečbe lixisenatidom k zvýšeniu výskytu akútnej pankreatitídy, nádorov alebo srdcového zlyhania a tepová frekvencia sa zvýšila iba o 0,4 tepu/min [7].

VEĽKÉ RANDOMIZOVANÉ KONTROLOVANÉ KLINICKÉ ŠTÚDIE HODNOTIACE KARDIOVASKULÁRNU BEZPEČNOSŤ LIEČBY INHIBÍTOREM SGLT2

Aj s najnovšou skupinou orálnych anti-diabetík (OAD)-inhibítormi SGLT2 prebiehajú klinické štúdie, ktoré hodnotia ich KV bezpečnosť. KV bezpečnosť dapagliflozínu je hodnotená vo veľkej randomizovanej štúdiu DECLARE-TIMI 58 (n = 17 150 diabetikov 2. typu). Jej výsledky sa očakávajú v roku 2019 [8]. V súčasnosti prebieha tiež štúdia CANVAS (CANagliflozin cardioVascular Assessment Study), ktorej cieľom je vyhodnotiť kardiovaskulárnu bezpečnosť kanagliflozínu u približne 4 500 pacientov s DM 2. typu, ktorí buď už majú alebo sú vo vysokom riziku nejakého kardiovaskulárneho ochorenia [9]. EMPA-REG OUTCOME je dlhodobá štúdia hodnotiaca KV bezpečnosť empagliflozínu u pacientov s DM 2. typu a vysokým KV rizikom. Výsledky sa očakávajú v septembri tohto roku na kongrese EASD v Štokholme [10].

Literatúra

- Schroner Z. SGLT-2 inhibítory a iné nové trendy liečby diabetes mellitus 2. typu. In: Uličiansky V, Schroner Z, Galajda P et al. Martin: Diabetes mellitus v zrelom veku 2013.
- FDA Guidance for Industry. Diabetes mellitus – evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. Available from: www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance-ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/es/ucm071627.pdf.
- Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on risk of myocardial infarction and cardiovascular causes. N Engl J Med 2007; 356(24): 2457–2471.

- White WB, Connon CP, Heller SR et al. Alogliptin after acute coronary syndromes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2013; 369(14): 1327–1335. doi: 10.1056/NEJMoa1305889.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2013; 369(14): 1317–1326. doi: 10.1056/NEJMoa1307684.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2013; 373(3): 232–242. doi: 10.1056/NEJMoa1501352.
- Oral Presentation at the 75th annual meeting of the American Diabetes Association. Boston 2015. Available from: <http://adascisessions.civi-go.com>.
- Schroner Z, Uličiansky V. Inhibítory SGLT2 – nová cesta v liečbe diabetes mellitus 2. typu. Košice, 2015.
- Neal B, Perkovic V, deZeeuw D et al. Rationale, design and baseline characteristics of the Canagliflozin cardiovascular assessment study (CANVAS) – a randomized placebo-controlled trial. Am Heart J 2013; 166(2): 217–223. doi: 10.1016/j.ahj.2013.05.007.
- Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM et al. Rationale, design and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME). Cardiovasc Diabetol 2014; 13: 102. doi: 10.1186/1475-2840-13-102.
- Štúdia linagliptínu zameraná na dôsledky pre kardiovaskulárny systém a mikrovaskulárne poškodenie obličiek u pacientov s diabetes mellitus 2. typu s vysokým vaskulárnym rizikom. Dostupné z: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01703298>.
- Sanon VP, Sanon S, Pham SV et al. Play of Chance Versus Concerns Regarding Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors: Heart Failure and Diabetes. Clin Diabetes 2014; 32(3): 121–126. doi: 10.2337/diaclin.32.3.121.

doc. MUDr. Zbyněk Schroner, PhD.¹
MUDr. Vladimír Uličiansky²

¹ SchronerMED s.r.o., interná a diabetologická ambulancia,
Moldava n. Bodvou
² Via medica, s.r.o. Košice
zbynek.schroner@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 časté nežiaduce reakcie: Hypoglykémia (keď sa použije so sulfonylureou alebo inzulínom). Časté nežiaduce reakcie: Vulvovaginitída, balanitída a súvisiace genitálne infekcie, infekcia močových ciest, závrat, dyslipidémia, zvýšenie hematokritu, zníženie renálneho klírens kreatinínu, dyzúria, polyúria, bolesť chrbta. Menej časté: 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;