

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ 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.

1. NÁZOV LIEKU

Invokana 100 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje kanagliflozín hemihydrát, čo zodpovedá 100 mg kanagliflozínu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Jedna tableta obsahuje 39,2 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Tableta je žltá, kapsulovitého tvaru, približne 11 mm dlhá, s okamžitým uvoľňovaním a filmom obalená s „CFZ“ na jednej strane a „100“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Invokana je indikovaná u dospelých vo veku 18 rokov a starších s diabetom mellitus typu 2 na zlepšenie kontroly glykémie ako:

Monoterapia

V prípade, že samotná diéta a cvičenie neposkytujú dostatočnú kontrolu glykémie u pacientov, u ktorých nie je vhodné použitie metformínu z dôvodu neznášanlivosti alebo kontraindikácií.

Prídavná liečba

Prídavná liečba k iným antidiabetikám vrátane inzulínu, ak tieto spolu s diétou a cvičením neposkytujú dostatočnú kontrolu glykémie (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.1 pre dostupné údaje o rôznych prídavných liečbach).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná úvodná dávka kanagliflozínu je 100 mg jedenkrát denne. U pacientov, ktorí tolerujú 100 mg kanagliflozínu jedenkrát denne a ktorí majú $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73 m² alebo CrCl ≥ 60 ml/min a potrebujú prísnejšiu kontrolu glykémie, sa môže dávka zvýšiť na 300 mg perorálne jedenkrát denne (pozri nižšie a časť 4.4).

Dávka sa má zvyšovať opatrne u pacientov vo veku ≥ 75 rokov, pacientov so známym kardiovaskulárnym ochorením alebo u iných pacientov, pre ktorých úvodná kanagliflozínom indukovaná diuréza predstavuje riziko (pozri časť 4.4). U pacientov so zjavnou depléciou objemu sa pred začatím liečby kanagliflozínom odporúča úprava tohto stavu (pozri časť 4.4).

Keď sa kanagliflozín používa ako prídavná liečba s inzulínom alebo inzulínovým sekretagom (napr. sulfonylurea), treba zvážiť nižšiu dávku inzulínu alebo inzulínového sekretagoga na zníženie rizika hypoglykémie (pozri časti 4.5 a 4.8).

Starší ľudia (vo veku ≥ 65 rokov)

Treba vziať do úvahy funkčnosť obličiek a riziko deplécie objemu (pozri časť 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s eGFR 60 ml/min/1,73 m² až < 90 ml/min/1,73 m² alebo CrCl 60 ml/min až < 90 ml/min nie je potrebná úprava dávky.

Liečba kanagliflozínom sa nemá začať u pacientov s eGFR < 60 ml/min/1,73 m² alebo CrCl < 60 ml/min. U pacientov tolerujúcich kanagliflozín, u ktorých eGFR klesne trvalo pod 60 ml/min/1,73 m² alebo CrCl pod 60 ml/min, treba dávku kanagliflozínu upraviť na alebo udržať na 100 mg jedenkrát denne. Liečba kanagliflozínom sa má ukončiť, ak je eGFR trvalo pod 45 ml/min/1,73 m² alebo CrCl trvalo pod 45 ml/min (pozri časti 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

Kanagliflozín sa nemá používať u pacientov s ochorením obličiek v konečnom štádiu (ESRD, z angl. end stage renal disease) ani u pacientov na dialýze, pretože v tejto populácii pacientov sa nepovažuje za účinnú (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje úprava dávky.

Kanagliflozín sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, a preto sa použitie u týchto pacientov neodporúča (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť kanagliflozínu u detí mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie

Invokana sa má užívať perorálne jedenkrát denne, najlepšie pred prvým jedlom dňa. Tablety sa majú prehltnúť vcelku.

Ak sa vynechá dávka, má sa užiť len čo si pacient spomenie; v ten istý deň sa však nesmie užiť dvojnásobná dávka.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecne

Invokana sa nesledovala u pacientov s diabetom typu 1, a preto sa použitie u týchto pacientov neodporúča.

Invokana sa nemá používať na liečbu diabetickej ketoacidózy, pretože v týchto podmienkach nie je účinná.

Užívanie u pacientov s poruchou funkcie obličiek

Účinnosť kanagliflozínu je závislá na fungovaní obličiek. Účinnosť je znížená u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek a pravdepodobne chýba u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

U pacientov s eGFR < 60 ml/min/1,73 m² alebo CrCl < 60 ml/min bol hlásený vyšší výskyt nežiaducich reakcií súvisiacich s depléciou objemu (napr. posturálny závrat, ortostatická hypotenzia, hypotenzia), obzvlášť s 300 mg dávkou. Navyše bolo u týchto pacientov hlásených viac prípadov zvýšenej hladiny draslíka a vyššie prírastky sérového kreatinínu a urey (pozri časť 4.8).

Z toho dôvodu sa má dávka kanagliflozínu obmedziť na 100 mg jedenkrát denne u pacientov s eGFR < 60 ml/min/1,73 m² alebo CrCl < 60 ml/min a kanagliflozín sa nemá používať u pacientov s eGFR < 45 ml/min/1,73 m² alebo CrCl < 45 ml/min (pozri časť 4.2). Kanagliflozín sa neskúšal pri ťažkej poruche funkcie obličiek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m² alebo CrCl < 30 ml/min) ani pri ochorení obličiek v konečnom štádiu.

Odporúča sa nasledovné sledovanie funkcie obličiek:

- Pred začatím liečby kanagliflozínom a potom aspoň raz ročne (pozri časti 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2)
- Pred začatím liečby ďalšími liekmi, ktoré môžu znížiť funkčnosť obličiek a potom pravidelne
- Pri funkcii obličiek približujúcej sa stredne ťažkej poruche funkcie obličiek aspoň 2- až 4-krát ročne. Ak funkcia obličiek trvalo spadá pod eGFR 45 ml/min/1,73 m² alebo CrCl < 45 ml/min, liečba kanagliflozínom sa má ukončiť.

Užívanie u pacientov s rizikom nežiaducich reakcií súvisiacich s objemovou depléciou

Vzhľadom k mechanizmu účinku indukuje kanagliflozín osmotickú diurézu zvýšením exkrécie glukózy močom (UGE, z angl. urinary glucose excretion), čo môže znížiť intravaskulárny objem a znížiť tlak krvi (pozri časť 5.1). V kontrolovanej klinickej štúdií s kanagliflozínom sa vyšší výskyt nežiaducich reakcií spojených s objemovou depléciou (napr. posturálny závrat, ortostatická hypotenzia alebo hypotenzia) pozoroval častejšie s 300 mg dávkou a častejšie v prvých troch mesiacoch liečby (pozri časť 4.8).

Opatrnosť sa vyžaduje u pacientov, u ktorých by pokles tlaku krvi vyvolaný kanagliflozínom mohol predstavovať riziko, napr. u pacientov so známym kardiovaskulárnym ochorením, pacientov s eGFR < 60 ml/min/1,73 m², pacientov liečených antihypertenzívami s hypotenziou v anamnéze, pacientov na diuretikách alebo u starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov) (pozri časti 4.2 a 4.8).

Počas prvých 6 týždňov po začatí liečby kanagliflozínom boli vo všeobecnosti pozorované nízke priemerné zníženia eGFR z dôvodu objemovej deplécie. U pacientov citlivých na väčšie zníženie intravaskulárneho objemu ako je opísané vyššie, boli niekedy pozorované vyššie zníženia eGFR (> 30 %), ktoré sa následne zlepšili a zriedka si vyžadovali prerušenie liečby kanagliflozínom (pozri časť 4.8).

Pacientov treba poučiť, aby hlásili príznaky deplécie objemu. Kanagliflozín sa neodporúča používať u pacientov užívajúcich kľúčkové diuretiká (pozri časť 4.5) alebo s depléciou objemu, napr. kvôli akútnemu ochoreniu (ako napríklad gastrointestinálne ochorenie).

U pacientov užívajúcich kanagliflozín sa v prípade pridružených stavov, ktoré môžu viesť k deplécii objemu (napr. gastrointestinálne ochorenie), odporúča starostlivé sledovanie stavu objemu (napr. fyzické vyšetrenie, meranie tlaku krvi, laboratórne vyšetrenia vrátane testu funkcie obličiek) a sérových elektrolytov. Dočasné prerušenie liečby kanagliflozínom sa môže zväziť u pacientov, u ktorých vznikne objemová deplécia počas liečby kanagliflozínom, kým sa tento stav neupraví. Ak sa liečba preruší, treba zväziť častejšie sledovanie glukózy.

Diabetická ketoacidóza

Pri klinickom skúšaní a po uvedení lieku na trh u pacientov liečených inhibítormi SGLT2, vrátane kanagliflozínu, boli hlásené zriedkavé prípady diabetickej ketoacidózy (DKA), vrátane život ohrozujúcich prípadov. V mnohých prípadoch bol prejav tohto stavu atypický, s len mierne zvýšenými hodnotami glukózy v krvi, nižšími ako 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie je známe, či sa DKA vyskytuje s vyššou pravdepodobnosťou pri vyšších dávkach kanagliflozínu.

Riziko výskytu diabetickej ketoacidózy sa musí zväžiť v prípade nešpecifických symptómov ako sú nauzea, vracanie, anorexia, bolesť brucha, nadmerný smäd, ťažkosti s dýchaním, zmätenosť, neobvyklá únava alebo ospalosť. Ak sa vyskytnú tieto príznaky, pacienti majú byť okamžite vyšetrení na ketoacidózu, bez ohľadu na hladinu glukózy v krvi. U pacientov so suspektnou alebo diagnostikovanou DKA sa má liečba kanagliflozínom okamžite prerušiť.

Liečba sa má prerušiť u pacientov hospitalizovaných kvôli závažným chirurgickým zákrokom alebo akútnym závažným ochoreniam. V oboch prípadoch je možné liečbu kanagliflozínom obnoviť po stabilizovaní stavu pacienta.

Pred začatím liečby kanagliflozínom sa majú zväžiť faktory v anamnéze pacienta, ktoré by ho mohli predisponovať ku ketoacidóze.

Pacienti, u ktorých môže byť vyššie riziko DKA, zahŕňajú pacientov s nízkou funkčnou rezervou beta buniek (napr., pacienti s diabetom typu 2 s nízkou hladinou C-peptidu alebo latentným autoimunitným diabetom u dospelých (LADA) alebo pacienti s pankreatitídou v anamnéze), pacienti s ochoreniami vedúcimi k obmedzenému príjmu potravy alebo k závažnej dehydratácii, pacienti, u ktorých sú dávky inzulínu znížené a pacienti so zvýšenou potrebou inzulínu z dôvodu akútneho ochorenia, chirurgického zákroku alebo nadmerného užívania alkoholu. U týchto pacientov sa majú používať inhibítory SGLT2 opatrne.

Obnovenie liečby inhibítormi SGLT2 u pacientov s anamézou DKA počas liečby inhibítormi SGLT2 sa neodporúča, s výnimkou prípadov, keď bol identifikovaný a vyriešený iný jednoznačný spúšťací faktor.

Bezpečnosť a účinnosť kanagliflozínu u pacientov s diabetom typu 1 sa nestanovili a kanagliflozín sa nemá používať na liečbu pacientov s diabetom typu 1. Obmedzené údaje z klinických skúšaní naznačujú, že DKA sa vyskytuje často u pacientov s diabetom typu 1 liečených inhibítormi SGLT2.

Zvýšený hematokrit

Pri liečbe kanagliflozínom sa pozorovalo zvýšenie hematokritu (pozri časť 4.8); z toho dôvodu sa vyžaduje zvýšená opatnosť u pacientov, ktorí už majú hematokrit zvýšený.

Starší ľudia (vo veku \geq 65 rokov)

U starších pacientov môže byť zvýšené riziko objemovej deplécie, môžu byť častejšie liečení diuretikami a mať poruchu funkcie obličiek. U pacientov vo veku \geq 75 rokov bola hlásená vyššia incidencia nežiaducich reakcií súvisiacich s depléciou objemu (napr. posturálny závrat, ortostatická hypotenzia, hypotenzia). U týchto pacientov boli navyše hlásené vyššie zníženia eGFR (pozri časti 4.2 a 4.8).

Genitálne mykotické infekcie

V súlade s mechanizmom inhibície kotransportéra sodíka a glukózy 2 (SGLT2) so zvýšenou exkréciou glukózy močom boli v klinických štúdiách hlásené u žien vulvovaginálne kandidózy a balanitída alebo balanopostitída u mužov (pozri časť 4.8). Vyššia pravdepodobnosť vzniku infekcie bola u pacientov a pacientok s genitálnymi mykotickými infekciami v anamnéze. Balanitída alebo balanopostitída sa vyskytli najmä u neobrezaných pacientov. Zriedkavo bola hlásená fimóza a niekedy bola vykonaná

obriezka. Väčšina genitálnych mykotických infekcií bola liečená topickými antimykotikami, buď predpísanými lekárom alebo v rámci samoliečby počas prebiehajúcej liečby liekom Invokana.

Zlyhanie srdca

Skúsenosti s III. triedou NYHA (z angl. New York Heart Association) sú obmedzené a v klinických štúdiách s kanagliflozínom nie sú žiadne skúsenosti so IV. triedou NYHA.

Laboratórne hodnotenie moču

Vzhľadom na mechanizmus účinku bude u pacientov užívajúcich kanagliflozín test na prítomnosť glukózy v moči pozitívny.

Intolerancia laktózy

Tablety obsahujú laktózu. Liek sa nemá podávať pacientom so zriedkavými dedičnými poruchami: intoleranciou galaktózy, laponskou deficienciou laktázy alebo s poruchou absorpcie glukózy a galaktózy.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

Diuretiká

Kanagliflozín môže zvýšiť účinok diuretik a môže zvýšiť riziko dehydratácie a hypotenzie (pozri časť 4.4).

Inzulín and inzulínové sekretagóga

Inzulín a inzulínové sekretagóga, napr. sulfonyleurea, môžu spôsobiť hypoglykémiiu. Z toho dôvodu môže byť na zníženie rizika hypoglykémie potrebná nižšia dávka inzulínu alebo inzulínového sekretagóga, ak sa užíva v kombinácii s kanagliflozínom (pozri časti 4.2 a 4.8).

Farmakokinetické interakcie

Účinky iných liekov na kanagliflozín

Metabolizmus kanagliflozínu prebieha primárne glukuronidovou konjugáciou sprostredkovanou UDP glukuronosyltransferázou 1A9 (UGT1A9) a 2B4 (UGT2B4). Kanagliflozín je transportovaný P-glykoproteínom (P-gp) a proteínom zodpovedným za rezistenciu pri rakovine prsníka (BCRP, z angl. Breast Cancer Resistance Protein).

Induktory enzýmov (ako ľubovník bodkovaný [*Hypericum perforatum*], rifampicín, barbituráty, fenytoín, karbamazepín, ritonavir, efavirenz) môžu spôsobiť pokles expozície kanagliflozínu. Po súbežnom podaní kanagliflozínu s rifampicínom (induktorom niekoľkých aktívnych transportérov a liek matabolizujúcich enzýmov), bol pozorovaný 51 % pokles v systémovej expozícii kanagliflozínu (AUC) a 28 % pokles maximálnych koncentrácií (C_{max}). Toto zníženie expozície kanagliflozínu môže znížiť účinnosť.

Ak sa musí kombinovaný induktor týchto UGT enzýmov a transportných bielkovín podávať spolu s kanagliflozínom, je vhodné na zhodnotenie odpovede na kanagliflozín sledovať kontrolu glykémie. V prípade, že sa induktor týchto UGT enzýmov musí podávať spolu s kanagliflozínom, možno zvážiť zvýšenie dávky na 300 mg jedenkrát denne, ak pacienti v súčasnosti tolerujú dávku 100 mg jedenkrát denne, majú $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73 m² alebo $CrCl \geq 60$ ml/min a vyžadujú si dodatočnú kontrolu glykémie. U pacientov s $eGFR 45$ ml/min/1,73 m² až < 60 ml/min/1,73 m² alebo $CrCl 45$ ml/min až < 60 ml/min užívajúcich 100 mg kanagliflozínu, ktorí sú súbežne liečení induktorom UGT enzýmu a ktorí si vyžadujú dodatočnú kontrolu glykémie, treba zvážiť inú antidiabetickú liečbu (pozri časti 4.2 a 4.4).

Cholestyramín môže potenciálne znižovať expozíciu kanagliflozínu. Dávka kanagliflozínu sa má užiť minimálne 1 hodinu pred alebo 4-6 hodín po podaní sekvestrantu žlčových kyselín pre minimalizovanie novej interferencie s ich absorpciou.

Interakčné štúdie naznačujú, že farmakokinetika kanagliflozínu sa nemení s metformínom, hydrochlorotiazidom, perorálnou antikoncepciou (etinylestradiol a levonorgestrel), cyklosporínom a/alebo probenecidom.

Účinky kanagliflozínu na iné lieky

Digoxín: Kombinácia 300 mg kanagliflozínu jedenkrát denne počas 7 dní s jednorazovou 0,5 mg dávkou digoxínu, po ktorej nasledovala dávka 0,25 mg denne počas 6 dní, mala za následok 20 % zvýšenie AUC a 36 % zvýšenie C_{max} digoxínu, pravdepodobne kvôli inhibícii P-gp. Pozorovalo sa, že kanagliflozín inhiboval P-gp *in vitro*. Pacientov užívajúcich digoxín alebo iné srdcové glykozidy (napr. digoxín) treba príslušne sledovať.

Dabigatran: Účinok súbežného podávania kanagliflozínu (slabý P-gp inhibítor) na dabigatran etexilát (substrát P-gp) sa neskúmal. Vzhľadom na to, že v prítomnosti kanagliflozínu môžu byť koncentrácie dabigatranu zvýšené, je potrebné sledovanie (pozorovanie známk krvácania alebo anémie), keď sa dabigatran podáva spolu s kanagliflozínom.

Simvastatín: Kombinácia 300 mg kanagliflozínu jedenkrát denne počas 6 dní s jednorazovou 40 mg dávkou simvastatínu (substrát CYP3A4) mala za následok 12 % zvýšenie AUC a 9 % zvýšenie C_{max} simvastatínu a 18 % zvýšenie AUC a 26 % zvýšenie C_{max} kyseliny simvastatínovej. Zvýšenie expozícií simvastatínu a kyseliny simvastatínovej sa nepovažuje za klinicky relevantné.

Nemožno vylúčiť inhibíciu BCRP kanagliflozínom na črevnej úrovni, a preto sa môže zvýšená expozícia vyskytnúť pri liekoch transportovaných BCRP, napr. niektorých statínoch ako rosuvastatín a niektorých liekoch proti rakovine.

V interakčných štúdiách nemal kanagliflozín v rovnovážnom stave žiadny relevantný účinok na farmakokinetiku metformínu, perorálnej antikoncepcie (etinylestradiol a levonorelrel), glibenklamidu, paracetamolu, hydrochlorotiazidu alebo warfarínu.

Interferencia liekových/laboratórnych vyšetrení

Testovanie 1,5-AG

Zvýšenie vylučovania glukózy močom pri Invokane môže nepravdivo znížiť hladiny 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG) a spôsobiť, že merania 1,5-AG budú pri posudzovaní kontroly glykémie nespoľahlivé. Z toho dôvodu sa u pacientov na kanagliflozín nemá pri hodnotení kontroly glykémie používať testovanie 1,5-AG. Pre podrobné informácie sa odporúča kontaktovať konkrétneho výrobcu testu 1,5-AG.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii nie sú údaje o používaní kanagliflozínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Kanagliflozín sa nemá užívať počas gravidity. Keď sa zaznamená gravidita, liečba kanagliflozínom sa má ukončiť.

Laktácia

Nie je známe, či sa kanagliflozín a/alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie kanagliflozínu/metabolitov do mlieka, ako aj farmakologicky sprostredkované účinky u dojčených potomkov a mladých potkanov

vystavených kanagliflozínu (pozri časť 5.3). Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Kanagliflozín sa nemá užívať počas dojčenia.

Fertilita

Účinky kanagliflozínu na fertilitu u ľudí neboli skúmané. V štúdiách na zvieratách neboli pozorované účinky na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Kanagliflozín nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov však treba upozorniť na riziko hypoglykémie, keď sa kanagliflozín užíva ako prídavná liečba s inzulínom alebo inzulínovými sekretagógami a na zvýšené riziko nežiaducich reakcií súvisiacich s depléciou objemu, ako je posturálny závrat (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť kanagliflozínu bola hodnotená u 10 285 pacientov s diabetom typu 2, vrátane 3 139 pacientov liečených kanagliflozínom 100 mg a 3 506 pacientov liečených kanagliflozínom 300 mg, ktorí dostávali liek v deviatich dvojito zaslepených kontrolovaných klinických štúdiách fázy 3.

Primárne hodnotenie bezpečnosti a znášanlivosti bolo vykonané pomocou zlúčenej analýzy (n = 2 313) štyroch 26-týždňových placebo kontrolovaných klinických štúdií (monoterapia a prídavná terapia s metformínom, metformínom a sulfonylureou, a metformínom a pioglitazónom). Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas liečby boli hypoglykémia v kombinácii s inzulínom alebo sulfonylureou, vulvovaginálna kandidóza, infekcia močového traktu a polyúria alebo polakizúria (t.j. časté močenie). Nežiaduce účinky vedúce k ukončeniu liečby u $\geq 0,5\%$ všetkých pacientov liečených kanagliflozínom v týchto štúdiách boli vulvovaginálna kandidóza (0,7 % pacientok) a balanitída alebo balanopostitída (0,5 % pacientov). Uskutočnili sa ďalšie analýzy bezpečnosti (vrátane dlhodobých údajov) z údajov z celého programu s kanagliflozínom (placebom a aktívne kontrolované štúdie) na zhodnotenie hlásených nežiaducich reakcií pre identifikáciu nežiaducich reakcií (pozri tabuľku 1) (pozri časti 4.2 a 4.4).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkách

Nežiaduce reakcie v tabuľke 1 sú založené na zlúčenej analýze štyroch 26-týždňových placebo kontrolovaných štúdií (n = 2 313) opísaných vyššie. V tejto tabuľke sa uvádzajú tiež nežiaduce reakcie hlásené z celosvetového postmarketingového používania kanagliflozínu. Nižšie uvedené nežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencie a triedy orgánových systémov. Kategórie frekvencií sú definované podľa nasledujúceho pravidla: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií (MedDRA) z placebo kontrolovaných štúdií^a a postmarketingových skúseností

Trieda orgánových systémov Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Poruchy metabolizmu a výživy	
veľmi časté	hypoglykémia v kombinácii s inzulínom alebo sulfonylureou
menej časté	dehydratácia*
zriedkavé	diabetická ketoacidóza**

Poruchy nervového systému	
menej časté	posturálny závrat*, synkopa*
Poruchy ciev	
menej časté	hypotenzia*, ortostatická hypotenzia*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
časté	zápcha, smäd ^b , nauzea
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
menej časté	vyrážka ^c , urtikária
neznáme	angioedém ^d
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
menej časté	zlomenina kosti ^e
Poruchy obličiek a močových ciest	
časté	polyúria alebo polakizúria ^f , infekcia močových ciest (počas postmarketingového používania bola hlásená pyelonefritída a urosepsa)
menej časté	zlyhanie obličiek (najmä v spojitosti s depléciou objemu)
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
veľmi časté	vulvovaginálna kandidóza ^{**g}
časté	balanitída alebo balanopostitída ^{**h}
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
časté	dyslipidémia ⁱ , zvýšený hematokrit ^{**j}
menej časté	zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi ^{**k} , zvýšenie hladiny urey v krvi ^{**l} , zvýšenie hladiny draslíka v krvi ^{**m} , zvýšenie hladiny fosfátov v krvi ⁿ

* Súvisiace s depléciou objemu; pozri časť 4.4.

** Pozri časť 4.4.

^a Profil údajov o bezpečnosti z jednotlivých pivotných štúdií (vrátane štúdií u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek; starších pacientov [vo veku ≥ 55 rokov až ≤ 80 rokov], pacientov so zvýšeným cerebrovaskulárnym rizikom) boli vo všeobecnosti konzistentné s nežiaducimi reakciami identifikovanými v tejto tabuľke.

^b Smäd zahŕňa pojmy smäd, sucho v ústach a polydipsia.

^c Vyrážka zahŕňa pojem erytematózna vyrážka, generalizovaná vyrážka, makulárna vyrážka, makulopapulárna vyrážka, papulárna vyrážka, pruritická vyrážka, pustulárna vyrážka a vezikulárna vyrážka.

^d Na základe postmarketingových skúseností s kanagliflozínom.

^e Zlomenina kostí bola hlásená u 0,7 % pacientov s kanagliflozínom 100 mg a u 0,6 % pacientov s kanagliflozínom 300 mg, v porovnaní s 0,3 % pre placebo. Pre ďalšie informácie pozri nižšie časť o zlomeninách kostí.

^f Polyúria alebo polakizúria zahŕňa pojmy polyúria, polakizúria, nutkanie na močenie, noktúria a zvýšený objem moču.

^g Vulvovaginálna kandidóza zahŕňa pojmy vulvovaginálna kandidóza, vulvovaginálna mykotická infekcia, vulvovaginitída, vaginálna infekcia, vulvitída a genitálna mykotická infekcia.

^h Balanitída alebo balanopostitída zahŕňa pojmy balanitída, balanopostitída, kandidózna balanitída a genitálna mykotická infekcia.

ⁱ Priemerné percentuálne zvýšenia oproti východiskovej hodnote boli pre kanagliflozín 100 mg a 300 mg v porovnaní s placebom nasledovné: celkový cholesterol 3,4 % a 5,2 % *verzus* 0,9 %; HDL-cholesterol 9,4 % a 10,3 % *verzus* 4,0 %; LDL-cholesterol 5,7 % a 9,3 % *verzus* 1,3 %; non-HDL-cholesterol 2,2 % a 4,4 % *verzus* 0,7 %; triglyceridy 2,4 % a 0,0 % *verzus* 7,6 %.

^j Priemerné zmeny oproti východiskovej hodnote hematokritu boli 2,4 % a 2,5 % pre kanagliflozín 100 mg resp. 300 mg, v porovnaní s 0,0 % pre placebo.

^k Priemerné percentuálne zmeny oproti východiskovej hodnote kreatinínu boli 2,8 % a 4,0 % pre kanagliflozín 100 mg resp. 300 mg, v porovnaní s 1,5 % pre placebo.

^l Priemerné percentuálne zmeny oproti východiskovej hodnote urey v krvi boli 17,1 % a 18,0 % pre kanagliflozín 100 mg resp. 300 mg, v porovnaní s 2,7 % pre placebo.

^m Priemerné percentuálne zmeny oproti východiskovej hodnote draslíka v krvi boli 0,5 % a 1,0 % pre kanagliflozín 100 mg resp. 300 mg, v porovnaní s 0,6 % pre placebo.

ⁿ Priemerné percentuálne zmeny oproti východiskovej hodnote fosfátov v sére boli 3,6 % a 5,1 % pre kanagliflozín

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie súvisiace s depléciou objemu

V zlúčenej analýze štyroch 26-týždňových placebom kontrolovaných štúdií bola incidencia všetkých nežiaducich reakcií spojených s depléciou objemu (napr. posturálny závrat, ortostatická hypotenzia, hypotenzia, dehydratácia a synkopa) 1,2 % pre kanagliflozín 100 mg, 1,3 % pre kanagliflozín 300 mg a 1,1 % pre placebo. V dvoch aktívne kontrolovaných štúdiách bola incidencia pri liečbe kanagliflozínom podobná ako pri komparátoroch.

V cielej kardiovaskulárnej štúdií, kde boli vo všeobecnosti starší pacienti s vyššou mierou komplikácií súvisiacich s diabetom, bola incidencia nežiaducich reakcií spojených s depléciou objemu 2,8 % pre kanagliflozín 100 mg, 4,6 % pre kanagliflozín 300 mg a 1,9 % pre placebo.

Na posúdenie rizikových faktorov týchto nežiaducich reakcií bola vykonaná väčšia zlúčená analýza (N = 9 439) u pacientov z ôsmich kontrolovaných štúdií fázy 3, ktoré zahŕňali obe dávky kanagliflozínu. V tejto zlúčenej analýze pacienti na kľúčových diuretikách, pacienti s východiskovou eGFR 30 ml/min/1,73 m² až < 60 ml/min/1,73 m² a pacienti vo veku ≥ 75 rokov mali vo všeobecnosti vyššiu incidencia týchto nežiaducich reakcií. U pacientov na kľúčových diuretikách bola incidencia 3,2 % pre kanagliflozín 100 mg a 8,8 % pre kanagliflozín 300 mg v porovnaní so 4,7 % v kontrolnej skupine. U pacientov s východiskovou eGFR 30 ml/min/1,73 m² až < 60 ml/min/1,73 m² bola incidencia 4,8 % pre kanagliflozín 100 mg a 8,1 % pre kanagliflozín 300 mg v porovnaní s 2,6 % v kontrolnej skupine. U pacientov vo veku ≥ 75 rokov bola incidencia 4,9 % pre kanagliflozín 100 mg a 8,7 % pre kanagliflozín 300 mg v porovnaní s 2,6 % v kontrolnej skupine (pozri časti 4.2 a 4.4).

V cielej kardiovaskulárnej štúdií a väčšej zlúčenej analýze nebol pri kanagliflozíne zvýšený počet prerušenia liečby kvôli nežiaducim reakciám spojených s depléciou objemu ani počet nežiaducich reakcií spojených s depléciou objemu.

Hypoglykémia v prídavnej liečbe s inzulínom alebo inzulínovými sekretagógmi

V liečebných skupinách vrátane placebo bola frekvencia hypoglykémie pri použití v monoterapii alebo ako prídavná liečba k metformínu nízka (približne 4 %). Keď sa kanagliflozín pridal k liečbe inzulínom, hypoglykémia sa pozorovala u 49,3 %, 48,2 % a 36,8 % pacientov liečených kanagliflozínom 100 mg, kanagliflozínom 300 mg alebo placebom a závažná hypoglykémia sa vyskytla u 1,8 %, 2,7 % a 2,5 % pacientov liečených kanagliflozínom 100 mg, kanagliflozínom 300 mg alebo placebom. Keď sa kanagliflozín pridal k liečbe sulfonylureou, hypoglykémia bola pozorovaná u 4,1 %, 12,5 % a 5,8 % pacientov liečených kanagliflozínom 100 mg, kanagliflozínom 300 mg alebo placebom (pozri časti 4.2 a 4.5).

Genitálne mykotické infekcie

Vulvovaginálna kandidóza (vrátane vulvovaginitídy a vulvovaginálnej mykotickej infekcie) bola hlásená u 10,4 % a 11,4 % pacientok liečených kanagliflozínom 100 mg alebo kanagliflozínom 300 mg, v porovnaní s 3,2 % pacientok, ktoré dostávali placebo. Väčšina hlásení vulvovaginálnej kandidózy sa vyskytla počas prvých štyroch mesiacov liečby kanagliflozínom. Spomedzi pacientok užívajúcich kanagliflozín, sa u 2,3 % vyskytla viac ako jedna infekcia. Liečbu kanagliflozínom ukončilo z dôvodu vulvovaginálnej kandidózy celkovo 0,7 % všetkých pacientok (pozri časť 4.4).

Kandidová balanitída alebo balanopostitída bola hlásená u 4,2 % pacientov liečených kanagliflozínom 100 mg a u 3,7 % pacientov liečených kanagliflozínom 300 mg, v porovnaní s 0,6 % pacientov, ktorí dostávali placebo. Spomedzi pacientov užívajúcich kanagliflozín, malo 0,9 % viac ako jednu infekciu. Liečbu kanagliflozínom ukončilo z dôvodu kandidovej balanitídy alebo balanopostitídy celkovo 0,5 % pacientov. Zriedkavo bola hlásená fimóza a niekedy bola vykonaná obriezka (pozri časť 4.4).

Infekcie močových ciest

Infekcie močových ciest boli častejšie hlásené s kanagliflozínom 100 mg a 300 mg (5,9 % a 4,3 %) v porovnaní s 4,0 % s placebom. Väčšina infekcií bola ľahká až stredne ťažká bez akéhokoľvek zvýšenia výskytu závažných nežiaducich reakcií. Pacienti odpovedali na štandardnú liečbu a pokračovali v liečbe kanagliflozínom.

Zlomenina kosti

V kardiovaskulárnej štúdií so 4 327 pacientmi so známym alebo vysokým rizikom kardiovaskulárnych ochorení bola miera incidencie zlomeniny kosti 1,6, 1,6 a 1,1 na 100 pacientorokov expozície kanagliflozínu 100 mg, kanagliflozínu 300 mg a placebo, v tomto poradí, pri nerovnováhe miery zlomenín vyskytujúcich sa spočiatku počas prvých 26 týždňov liečby. V iných štúdiách diabetu typu 2 s kanagliflozínom, ktoré zahŕňali všeobecnú populáciu s diabetom v rozsahu približne 5 800 pacientov, sa nepozoroval žiadny rozdiel v riziku zlomenín v porovnaní s kontrolami. Po 104 týždňoch liečby kanagliflozín neovplyvňoval nepriaznivo minerálnu denzitu kostí.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia (vo veku ≥ 65 rokov)

V zlúčenej analýze ôsmich placebom kontrolovaných a aktívne kontrolovaných štúdií bol bezpečnostný profil u starších pacientov vo všeobecnosti podobný profilu u mladších pacientov. U pacientov vo veku ≥ 75 rokov bola vyššia incidencia nežiaducich reakcií spojených s depléciou objemu (napr. posturálny závrat, ortostatická hypotenzia, hypotenzia), 4,9 % s kanagliflozínom 100 mg, 8,7 % s kanagliflozínom 300 mg a 2,6 % v kontrolnej skupine. Zníženie eGFR (-3,6 % a -5,2 %) bolo hlásené s kanagliflozínom 100 mg a 300 mg, v porovnaní s kontrolnou skupinou (-3,0 %) (pozri časti 4.2 a 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² alebo CrCl < 60 ml/min)

U pacientov s východiskovou eGFR < 60 ml/min/1,73 m² alebo CrCl < 60 ml/min bol vyšší výskyt nežiaducich reakcií súvisiacich s depléciou objemu (napr. posturálny závrat, ortostatická hypotenzia, hypotenzia) s incidenciou 4,7 %, 8,1 % a 1,5 % s kanagliflozínom 100 mg, kanagliflozínom 300 mg alebo placebom (pozri časti 4.2 a 4.4).

Celková incidencia zvýšenej hladiny draslíka v sére bola vyššia u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek s incidenciou 7,5 %, 12,3 % a 8,1% s kanagliflozínom 100 mg, kanagliflozínom 300 mg alebo placebom. Vo všeobecnosti boli tieto zvýšenia prechodné a nevyžadovali si špecifickú liečbu.

Pri oboch dávkach kanagliflozínu bolo pozorované zvýšenie hladiny kreatinínu v sére o 10 – 11 % a urey približne o 12 %. Podiel pacientov s väčším znížením eGFR (> 30 %) kedykoľvek počas liečby, bol 9,3 % pri kanagliflozíne 100 mg, 12,2 % pri kanagliflozíne 300 mg a 4,9 pri placebe. V závere štúdie 3,0 % pacientov liečených kanagliflozínom 100 mg, 4,0 % s kanagliflozínom 300 mg a 3,3 % pacientov dostávajúcich placebo, mali takéto zníženia (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Jednorazové dávky kanagliflozínu až do výšky 1600 mg podávané zdravým dobrovoľníkom a kanagliflozín 300 mg podávaný dvakrát denne počas 12 týždňov pacientom s diabetom typu 2 boli zvyčajne dobre znášané.

Liečba

V prípade predávkovania je vhodné aplikovať zvyčajnú podporné opatrenia, napr. odstrániť neabsorbovaný liek z gastrointestinálneho traktu, zaviesť klinické monitorovanie a ak je to potrebné, nasadiť klinické opatrenia. Kanagliflozín bol v nepatrnom množstve odstránený počas 4 hodinovej hemodialýzy. Nepredpokladá sa, že by bol kanagliflozín dialyzovateľný pomocou peritoneálnej dialýzy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká, iné antidiabetiká s výnimkou inzulínov. ATC kód: A10BX11.

Mechanizmus účinku

Transportér SGLT2 vylučovaný v proximálnych renálnych tubuloch, je zodpovedný za väčšinu reabsorpcie filtrovanej glukózy zvnútra tubulov. U pacientov s diabetom sa ukázala zvýšená reabsorpcia renálnej glukózy, čo môže prispieť k pretrvávajúcim zvýšeným koncentráciám glukózy v krvi. Kanagliflozín je perorálne účinný inhibítor SGLT2. Inhibíciou SGLT2, kanagliflozín znižuje reabsorpciu filtrovanej glukózy a znižuje renálny prah pre glukózu (RT_G) a tým u pacientov s diabetom typu 2 zvyšuje mechanizmom nezávislým na inzulíne vylučovanie glukózy močom (UGE) a znižuje zvýšené koncentrácie glukózy v plazme. Zvýšenie glykozúrie inhibíciou SGLT2 vedie tiež k osmotickej diuréze s diuretickým účinkom vedúcim k zníženiu systolického tlaku krvi; zvýšenie glykozúrie má za následok stratu kalórií a tým zníženie telesnej hmotnosti, čo sa preukázalo v štúdiách na pacientoch s diabetom typu 2.

Účinok kanagliflozínu na zvýšenie glykozúrie priamym znížením glukózy v plazme nie je závislý na inzulíne. V klinických štúdiách s kanagliflozínom sa pozorovalo zlepšenie hodnotenia homeostatického modelu pre funkciu beta-buniek (HOMA beta-cell) a zlepšenie sekrécie inzulínu beta-bunkami po záťaži zmiešanou potravou.

V štúdiách fázy 3 viedlo podávanie kanagliflozínu 300 mg pred jedlom k väčšiemu zníženiu postprandiálnej glukózy, aké bolo pozorované so 100 mg dávkou. Tento účinok 300 mg dávky kanagliflozínu môže byť čiastočne spôsobený lokálnou inhibíciou črevného SGLT1 (dôležitý transportér glukózy v čreve) súvisiacou s prechodne vysokými koncentraciami kanagliflozínu vo vnútri čreva pred absorpciou lieku (kanagliflozín je nízko účinným inhibítorom transportéra SGLT1). Štúdie nepreukázali malabsorpciu glukózy spôsobenú kanagliflozínom.

Farmakodynamické účinky

Po jednorazovej a opakovaných dávkach kanagliflozínu pacientom s diabetom typu 2 boli pozorované od dávky závislé zníženie renálneho prahu pre glukózu a zvýšenie glykozúrie. Od východiskovej hodnoty renálneho prahu pre glukózu približne 13 mmol/l, bola pri dávke 300 mg denne u pacientov s diabetom typu 2 pozorovaná v štúdiách fázy 1 maximálna supresia priemerného 24-hodinového renálneho prahu pre glukózu približne 4 až 5 mmol/l, čo naznačuje nízke riziko pre hypoglykémiu spôsobenú liečbou. V štúdiách fázy 1 na pacientoch s diabetom typu 2 liečených buď 100 mg alebo 300 mg kanagliflozínu v rozsahu 77 až 119 g/deň viedlo zníženie renálneho prahu pre glukózu k zvýšeniu glykozúrie; pozorovaná glykozúria znamená úbytok 308 až 476 kcal/deň. Zníženie renálneho prahu pre glukózu a zvýšenie glykozúrie bolo u pacientov s diabetom typu 2 nepretržité počas 26-týždňového obdobia podávania. Boli pozorované mierne zvýšenia (spravidla < 400 - 500 ml) denného objemu moču, ktoré sa zmenšili počas niekoľkých dní podávania. Vylučovanie kyseliny močovej bolo prechodne zvýšené kanagliflozínom (zvýšenie o 19 % v porovnaní s východiskovou hodnotou v 1. deň, potom zníženie na 6 % na 2. deň a na 1 % na 3. deň). Bolo to sprevádzané trvalým znížením koncentrácie kyseliny močovej v sére o približne 20 %.

V štúdií s jednorazovou dávkou u pacientov s diabetom typu 2, liečba 300 mg dávkou pred príjmom zmiešanej potravy oddialila absorpciu črevnej glukózy a znížila postprandiálnu glukózu ako renálnym, tak aj mimorenálnym mechanizmom.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V deviatich dvojito zaslepených kontrolovaných štúdiách účinnosti a bezpečnosti na vyhodnotenie účinku lieku Invokana na kontrolu glykémie sa celkovo zúčastnilo 10 285 pacientov s diabetom typu 2. Rozdelenie podľa rasy bolo 72 % belochov, 16 % aziatov, 4 % černochoch a 8 % z iných skupín. 16 % bolo hispáncoch. Približne 58 % pacientov boli muži. Priemerný vek pacientov bol 59,6 rokov (v rozsahu 21 až 96 rokov), pričom 3 082 pacientov bolo vo veku ≥ 65 rokov a 510 pacientov bolo vo veku ≥ 75 rokov. 58 % pacientov malo index telesnej hmotnosti (BMI) ≥ 30 kg/m². V klinickom vývojovom programe bolo hodnotených 1 085 pacientov s východiskovou eGFR 30 ml/min/1,73 m² až < 60 ml/min/1,73 m².

Placebom kontrolované štúdie

Kanagliflozín bol skúšaný ako monoterapia, v dvojkombinácii s metformínom, v dvojkombinácii so sulfonylureou, v trojkombinácii s metformínom a sulfonylureou, v trojkombinácii s metformínom a pioglitazónom a ako prídavná liečba s inzulínom (tabuľka 2). Celkovo poskytol kanagliflozín klinicky a štatisticky významné ($p < 0,001$) výsledky v porovnaní s placebom v kontrole glykémie, vrátane HbA_{1c}, podielu pacientov, ktorí dosiahli HbA_{1c} < 7 %, zmeny hladiny glukózy v plazme nalačno (FPG) a 2-hodinovej postprandiálnej glukózy (PPG). Ďalej boli v porovnaní s placebom pozorované zníženia telesnej hmotnosti a systolického tlaku krvi.

Tabuľka 2: Výsledky účinnosti z placebom kontrolovaných klinických štúdií^a

Monoterapia (26 týždňov)			
	Kanagliflozín		Placebo (N = 192)
	100 mg (N = 195)	300 mg (N = 197)	
HbA_{1c} (%)			
Východisková hodnota (priemer)	8,06	8,01	7,97
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-0,77	-1,03	0,14
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % CI)	-0,91 ^b (-1,09; -0,73)	-1,16 ^b (-1,34; -0,98)	N/A ^c
Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c} < 7 %	44,5 ^b	62,4 ^b	20,6
Telesná hmotnosť			
Východisková hodnota (priemer) v kg	85,9	86,9	87,5
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-2,8	-3,9	-0,6
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % CI)	-2,2 ^b (-2,9; -1,6)	-3,3 ^b (-4,0; -2,6)	N/A ^c
Dvojkombinácia s metformínom (26 týždňov)			
	Kanagliflozín + metformín		Placebo + metformín (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA_{1c} (%)			
Východisková hodnota (priemer)	7,94	7,95	7,96
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-0,79	-0,94	-0,17
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % CI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c} < 7 %	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Telesná hmotnosť			
Východisková hodnota (priemer) v kg	88,7	85,4	86,7

% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-3,7	-4,2	-1,2
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % CI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Trojkombinácia s metformínom a sulfonylureou (26 týždňov)			
	Kanagliflozín + metformín a sulfonylurea		Placebo + metformín a sulfonylurea (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA_{1c} (%)			
Východisková hodnota (priemer)	8,13	8,13	8,12
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-0,85	-1,06	-0,13
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % CI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c} < 7 %	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Telesná hmotnosť			
Východisková hodnota (priemer) v kg	93,5	93,5	90,8
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-2,1	-2,6	-0,7
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % CI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Prídavná liečba s inzulínom^d (18 týždňov)			
	Kanagliflozín + inzulín		Placebo + inzulín (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Východisková hodnota (priemer)	8,33	8,27	8,20
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-0,63	-0,72	0,01
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (97,5 % CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c} < 7 %	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Telesná hmotnosť			
Východisková hodnota (priemer) v kg	96,9	96,7	97,7
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-1,8	-2,3	0,1
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (97,5 % CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

^a Populácia s úmyslom liečby (Intent-to-treat) použitím posledného pozorovania v štúdií pred podaním záchrannej glykemickej liečby.

^b $p < 0,001$ v porovnaní s placebo.

^c Nevzťahuje sa.

^d Kanagliflozín ako prídavná liečba k inzulínu (s inými antidiabetikami alebo bez nich).

Navyše, k štúdiám uvedeným vyššie boli výsledky glykemickej účinnosti pozorované v 18-týždňovej subštúdií s dvojkombináciou so sulfonylureou a v 26-týždňovej štúdií s trojkombináciou s metformínom a pioglitazónom všeobecne porovnateľné s výsledkami pozorovanými v iných štúdiách.

Aktívne kontrolované štúdie

Kanagliflozín bol porovnávaný s glimepiridom v dvojkombinácii s metformínom a porovnávaný so sitagliptínom v trojkombinácii s metformínom a sulfonylureou (tabuľka 3). Kanagliflozín 100 mg v dvojkombinácii s metformínom spôsobil podobné zníženie HbA_{1c} oproti východiskovým hodnotám a 300 mg dávka spôsobila vyššie ($p < 0,05$) zníženie HbA_{1c} v porovnaní s glimepiridom, čo znamená, že bola preukázaná non-inferiorita. Menší podiel pacientov liečených kanagliflozínom 100 mg (5,6 %)

a kanagliflozínom 300 mg (4,9 %) zaznamenal aspoň jeden prípad hypoglykémie počas 52-týždňovej liečby v porovnaní so skupinou liečenou glimepiridom (34,2 %). V štúdií porovnávajúcej kanagliflozín 300 mg so sitagliptínom 100 mg v trojkombinácii s metformínom a sulfonylureou, kanagliflozín preukázal non-inferioritu ($p < 0,05$) a vyššie ($p < 0,05$) zníženie HbA_{1c} v porovnaní so sitagliptínom. Incidencia epizód/prípadov hypoglykémie s kanagliflozínom 300 mg a sitagliptínom 100 mg bola 40,7 % a 43,2 %. Boli tiež pozorované významné zlepšenia telesnej hmotnosti a zníženie systolického tlaku krvi v porovnaní s glimepiridom aj sitagliptínom.

Tabuľka 3: Výsledky účinnosti z aktívne kontrolovaných klinických štúdií^a

Porovnanie s glimepiridom v dvojkombinácii s metformínom (52 týždňov)			
	Kanagliflozín + metformín		Glimepirid (titrovaný) + metformín (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
HbA_{1c} (%)			
Východisková hodnota (priemer)	7,78	7,79	7,83
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-0,82	-0,93	-0,81
Rozdiel oproti glimepiridu (upravený priemer) (95 % CI)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c} < 7%	53,6	60,1	55,8
Telesná hmotnosť			
Východisková hodnota (priemer) v kg	86,8	86,6	86,6
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-4,2	-4,7	1,0
Rozdiel oproti glimepiridu (upravený priemer) (95 % CI)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c
Porovnanie so sitagliptínom v kombinácii s metformínom a sulfonylureou (52 týždňov)			
	Kanagliflozín 300 mg + metformín a sulfonylurea (N = 377)		Sitagliptín 100 mg + metformín a sulfonylurea (N = 378)
HbA_{1c} (%)			
Východisková hodnota (priemer)	8,12		8,13
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-1,03		-0,66
Rozdiel oproti sitagliptínu (upravený priemer) (95 % CI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)		N/A ^c
Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c} < 7%	47,6		35,3
Telesná hmotnosť			
Východisková hodnota (priemer) v kg	87,6		89,6
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-2,5		0,3
Rozdiel oproti sitagliptínu (upravený priemer) (95 % CI)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)		N/A ^c

^a Populácia s úmyslom liečby (ITT = Intent-to-treat) použitím posledného pozorovania v štúdií pred podaním záchranej glykemickej liečby.

^b $p < 0,05$.

^c Nevzťahuje sa.

^d $p < 0,001$.

Osobitné skupiny pacientov

V troch štúdiách vykonaných na osobitných skupinách pacientov (starší pacienti, pacienti s eGFR 30 ml/min/1,73 m² až < 50 ml/min/1,73 m² a pacienti s vysokým rizikom kardiovaskulárneho

ochorenia) bol kanagliflozín pridaný k súčasnej ustálenej antidiabetickej liečbe (diéta, monoterapia alebo kombinovaná liečba).

Starší pacienti

Do dvojito zaslepanej placebo kontrolovanej 26-týždňovej štúdie bolo zaradených celkovo 714 pacientov vo veku ≥ 55 až ≤ 80 rokov (227 pacientov vo veku 65 až < 75 rokov a 46 pacientov vo veku 75 až ≤ 80 rokov) s nedostatočnou kontrolou glykémie pri súčasnej liečbe diabetu (antidiabetiká a/alebo diéta a cvičenie). Pri 100 mg a 300 mg dávke boli pozorované štatisticky významné ($p < 0,001$) zmeny oproti východiskovej HbA_{1c} o -0,57 % a -0,70 % v porovnaní s placebo (pozri časti 4.2 a 4.8).

Pacienti s eGFR 45 ml/min/1,73 m² až < 60 ml/min/1,73 m²

V zlúčenej analýze pacientov ($N = 721$) s východiskovou eGFR 45 ml/min/1,73 m² až < 60 ml/min/1,73 m² preukázal kanagliflozín klinicky významné zníženie HbA_{1c} v porovnaní s placebo s -0,47 % pre kanagliflozín 100 mg a -0,52 % pre kanagliflozín 300 mg. Pacienti s východiskovou eGFR 45 ml/min/1,73 m² až < 60 ml/min/1,73 m² liečení kanagliflozínom 100 mg a 300 mg vykazovali v porovnaní s placebo priemerné zlepšenia percentuálnej zmeny telesnej hmotnosti -1,8 % a -2,0 %.

Väčšina pacientov s východiskovou eGFR 45 ml/min/1,73 m² až < 60 ml/min/1,73 m² bola na inzulíne a/alebo na sulfonylurey (85 % [614/721]). V súlade s očakávaným vzostupom hypoglykémie, keď sa liek, ktorý nesúvisí s hypoglykémiou, pridáva k inzulínu a/alebo sulfonylurey, bol pozorovaný vzostup epizód/prípadov hypoglykémie, keď sa kanagliflozín pridával k inzulínu a/alebo sulfonylurey (pozri časť 4.8).

Glukóza v plazme nalačno

V štyroch placebo kontrolovaných štúdiách viedla liečba kanagliflozínom v monoterapii alebo v prídavnej liečbe k jednému alebo dvom perorálnym antidiabetikám v porovnaní s placebo k priemerným zmenám FPG (glykémia nalačno) oproti východiskovej hodnote o -1,2 mmol/l až -1,9 mmol/l pre kanagliflozín 100 mg a o -1,9 mmol/l až -2,4 mmol/l pre kanagliflozín 300 mg. Tieto zníženia boli udržané počas celej liečby a k maximu sa priblížili po prvom dni liečby.

Postprandiálna glukóza

Po požití zmiešanej potravy znížil kanagliflozín v monoterapii alebo v prídavnej liečbe k jednému alebo dvom perorálnym antidiabetikám v porovnaní s placebo postprandiálnu glukózu (PPG) oproti východiskovej hodnote o -1,5 mmol/l až -2,7 mmol/l pre kanagliflozín 100 mg a o -2,1 mmol/l až -3,5 mmol/l pre kanagliflozín 300 mg, z dôvodu zníženia koncentrácie glukózy pred jedlom a zníženej odchýlky postprandiálnej glukózy.

Telesná hmotnosť

Kanagliflozín 100 mg a 300 mg ako monoterapia a ako prídavná liečba v dvojkombinácii alebo trojkombinácii viedla po 26 týždňoch v porovnaní s placebo k štatisticky významným zníženiám percenta telesnej hmotnosti. V dvoch 52-týždňových aktívne kontrolovaných štúdiách porovnávajúcich kanagliflozín s glimepiridom a sitagliptínom boli udržané štatisticky významné priemerné zníženia percenta telesnej hmotnosti s kanagliflozínom ako prídavnou liečbou k metformínu -4,2 % pre kanagliflozín 100 mg a -4,7 % pre kanagliflozín 300 mg, v porovnaní s kombináciou glimepiridu a metformínu (1,0 %) a -2,5 % pre kanagliflozín 300 mg v kombinácii s metformínom a sulfonylureou v porovnaní so sitagliptínom v kombinácii s metformínom a sulfonylureou (0,3 %).

U podskupiny pacientov ($N = 208$) z aktívne kontrolovanej štúdie s dvojkombináciou s metformínom, ktorá podstúpila denzitometrické vyšetrenie (DXA) a počítačovú tomografiu (CT) brucha na zhodnotenie stavby tela, sa pri podávaní kanagliflozínu preukázal približne dvojtretinový úbytok telesnej hmotnosti z dôvodu úbytku tuku s podobným úbytkom viscerálneho a abdominálneho tuku. 211 pacientov z klinickej štúdie u starších pacientov sa zúčastnilo podštúdie, ktorá hodnotila stavbu tela použitím DXA. Preukázalo sa, že približne dve tretiny straty telesnej hmotnosti súvisiace

s kanagliflozínom v porovnaní s placebom boli spôsobené úbytkom tuku. Nedošlo k významným zmenám v kostnej denzite trabekulárnych a kortikálnych oblastí.

Kardiovaskulárna bezpečnosť

Bola vykonaná predbežná vopred špecifikovaná metaanalýza hodnotiaca závažné kardiovaskulárne príhody v klinických štúdiách fázy 2 a 3 u 9 632 pacientov s diabetom typu 2, vrátane 4 327 pacientov (44,9 %) s kardiovaskulárnym ochorením alebo s vysokým rizikom kardiovaskulárneho ochorenia, ktorí sa zúčastňujú prebiehajúcej kardiovaskulárnej štúdie. Hazard ratio pre kombinovaný primárny cieľ (čas do kardiovaskulárneho úmrtia, nefatálna mozgová príhoda, nefatálny infarkt myokardu a nestabilná angína vyžadujúca hospitalizáciu) pre kanagliflozín (zlúčenie oboch dávok) v porovnaní s kombináciou aktívneho komparátora a placebo bol 0,91 (95 % CI: 0,68; 1,22); čo znamená, že sa nepreukázalo zvýšené kardiovaskulárne riziko pri užívaní kanagliflozínu v porovnaní s komparátormi. Hazard ratio pre 100 mg a 300 mg dávku bolo podobné.

Tlak krvi

V placebom kontrolovaných štúdiách viedla liečba kanagliflozínom 100 mg a 300 mg k priemernému zníženiu systolického tlaku krvi o -3,9 mmHg a -5,3 mmHg v porovnaní s placebom (-0,1 mmHg) a menšiemu vplyvu na diastolický tlak krvi s priemernou zmenou o -2,1 mmHg pre kanagliflozín 100 mg a -2,5 mmHg pre kanagliflozín 300 mg v porovnaní s placebom (-0,3 mmHg). Nedošlo k zjavnému vplyvu na rytmus srdca.

Pacienti s východiskovou HbA_{1c} > 10 % až ≤ 12 %

Podštúdia u pacientov s východiskovou HbA_{1c} > 10 % až ≤ 12 % liečených kanagliflozínom v monoterapii mala za následok zníženie HbA_{1c} (neupravené placebom) oproti východiskovej hodnote o -2,13 % pre kanagliflozín 100 mg a -2,56 % pre kanagliflozín 300 mg.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s kanagliflozínom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v diabete typu 2 (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetiky kanagliflozínu u zdravých dobrovoľníkov a pacientov s diabetom typu 2 sú v podstate rovnaké. Po podaní jednorazovej 100 mg a 300 mg dávky zdravým dobrovoľníkom bol kanagliflozín rýchlo absorbovaný, s maximálnou koncentráciou v plazme (medián T_{max}) po 1 až 2 hodinách od užitia dávky. Plazmatická C_{max} a AUC kanagliflozínu sa zvyšovali úmerne k dávke od 50 mg do 300 mg. Zjavný terminálny polčas (t_{1/2}) (vyjadrený ako priemer ± štandardná odchýlka) bol 10,6 ± 2,13 hodiny pre 100 mg dávku a 13,1 ± 3,28 hodiny pre 300 mg dávku. Rovnovážny stav bol dosiahnutý po 4 až 5 dňoch podávania 100 mg a 300 mg kanagliflozínu jedenkrát denne. Kanagliflozín nevykazuje farmakokinetiku závislú na čase a po opakovanom podaní 100 mg a 300 mg dávok sa hromadí v plazme až do 36 %.

Absorpcia

Priemerná absolútna biologická dostupnosť po podaní perorálneho kanagliflozínu je približne 65 %. Súčasné podanie jedla s vysokým obsahom tuku s kanagliflozínom nemalo žiadny vplyv na farmakokinetiku kanagliflozínu; preto sa Invokana môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Na základe potenciálneho zníženia odchýlok postprandiálnej glukózy v plazme z dôvodu oddialenej absorpcie glukózy v čreve sa však odporúča, aby sa Invokana užívala pred prvým jedlom dňa (pozri časti 4.2 a 5.1).

Distribúcia

Priemerný distribučný objem kanagliflozínu v rovnovážnom stave po jednorazovej intravenózne infúzii zdravým dobrovoľníkom bol 119 litrov, čo naznačuje rozsiahlu distribúciu do tkaniva. Kanagliflozín sa vysoko viaže na bielkoviny v plazme (99 %), predovšetkým na albumín. Väzba na

bielkoviny nie je závislá na koncentrácii kanagliflozínu v plazme. Väzba na bielkoviny sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene významne nemení.

Biotransformácia

Hlavnou metabolickou cestou kanagliflozínu je *O*-glukuronidácia; kanagliflozín je glukuronidovaný najmä UGT1A9 a UGT2B4 na dva inaktívne *O*-glukuronidové metabolity. Metabolizmus kanagliflozínu (oxidatívny) sprostredkovaný CYP3A4 je u ľudí minimálny (približne 7 %).

V štúdiách *in vitro*, kanagliflozín pri vyšších než terapeutických koncentráciách neinhiboval cytochróm P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 alebo CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ani neindukoval CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4. *In vivo* nebol pozorovaný žiadny klinicky významný účinok na CYP3A4 (pozri časť 4.5).

Eliminácia

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky [¹⁴C]kanagliflozínu zdravým dobrovoľníkom, sa 41,5 %, 7,0 %, a 3,2 % podanej rádioaktívnej dávky objavilo v stolici ako kanagliflozín, hydroxylovaný metabolit, resp. *O*-glukuronidový metabolit. Enterohepatálna cirkulácia kanagliflozínu bola zanedbateľná.

Približne 33 % podanej rádioaktívnej dávky sa vylúčilo močom, najmä ako *O*-glukuronidové metabolity (30,5 %). Menej ako 1 % dávky sa vylúčilo močom ako nezmenený kanagliflozín. Renálny klírens kanagliflozínu 100 mg a 300 mg dávky sa pohyboval v rozpätí 1,30 ml/min až 1,55 ml/min.

Kanagliflozín je látka s nízkym klírensom, s priemerným systémovým klírensom po intravenóznom podaní zdravým dobrovoľníkom 192 ml/min.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Otvorená štúdia s jednorazovou dávkou hodnotila farmakokinetiku 200 mg dávky kanagliflozínu u pacientov s rôznymi stupňami poruchy funkcie pečene (klasifikované pomocou CrCl na základe rovnice podľa Cockrofta a Gaulta) v porovnaní so zdravými jedincami. Štúdia zahŕňala 8 jedincov s normálnou funkciou obličiek (CrCl ≥ 80 ml/min), 8 pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek (CrCl 50 ml/min až < 80 ml/min), 8 pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl 30 ml/min až < 50 ml/min) a 8 pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl < 30 ml/min), ako aj 8 pacientov na dialýze s ochorením obličiek v koncovom štádiu.

C_{max} kanagliflozínu bola mierne zvýšená o 13 %, 29 % a 29 % u pacientov s ľahkou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek, ale nie u pacientov na dialýze. V porovnaní so zdravými jedincami bola plazmatická AUC kanagliflozínu zvýšená približne o 17 %, 63 % a 50 % u pacientov s ľahkou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek, ale u pacientov s ochorením obličiek v koncovom štádiu bola podobná ako u zdravých jedincov.

Kanagliflozín bol v zanedbateľnom množstve odstránený dialýzou.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

V porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene boli pomery geometrických priemerov C_{max} a AUC_{∞} kanagliflozínu po jednorazovom podaní 300 mg dávky kanagliflozínu 107 % a 110 % u pacientov s Childovou-Pughovou triedou A (ľahká porucha funkcie pečene) a 96 % a 111 % u pacientov s Childovou-Pughovou triedou B (stredne ťažká porucha funkcie pečene).

Tieto rozdiely sa nepovažujú za klinicky významné. U pacientov s Childovou-Pughovou triedou C (ťažká porucha funkcie pečene) nie sú klinické skúsenosti.

Starší ľudia (vo veku ≥ 65 rokov)

Na základe analýzy farmakokinetiky v populácii nemal vek klinicky významný vplyv na farmakokinetiku kanagliflozínu (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.8).

Pediatrická populácia

Neuskutočnili sa štúdie, ktoré by charakterizovali farmakokinetiku kanagliflozínu u pediatrických pacientov.

Ďalšie osobitné skupiny pacientov

Farmakogenetika

UGT1A9 aj UGT2B4 podliehajú genetickému polymorfizmu. V zlúčenej analýze klinických údajov sa pozorovalo zväčšenie AUC kanagliflozínu o 26 % u nositeľov UGT1A9*1/*3 a o 18 % u nositeľov UGT2B4*2/*2. Nepredpokladá sa, že sú tieto zvýšenia expozície kanagliflozínu klinicky významné. Vplyv toho, že je niekto homozygot (UGT1A9*3/*3, frekvencia < 0,1 %) je pravdepodobne výraznejší, ale neskúmal sa.

Na základe analýzy farmakokinetiky v populácii nemali pohlavie, rasa/etnikum alebo index telesnej hmotnosti žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku kanagliflozínu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Kanagliflozín nevykazoval žiadne účinky na fertilitu a skorý embryonálny vývoj u potkanov pri expozíciách až do 19-násobku expozície u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí (MRHD).

V štúdiu sledujúcej embryo-fetálny vývin potkanov sa pozorovala oneskorená osifikácia metatarzálnych kostí pri systémových expozíciách 73-násobne a 19-násobne vyšších ako sú klinické expozície pri 100 mg a 300 mg dávkach. Nie je známe, či sa môže oneskorená osifikácia pripísať účinku kanagliflozínu na vápnikovú homeostázu pozorovanú u dospelých potkanov. Oneskorené osifikácie sa tiež pozorovali pre kombináciu kanagliflozínu a metformínu, ktoré boli výraznejšie ako pre samotný metformín pri expozíciách kanagliflozínu 43-násobne a 12-násobne vyšších ako sú klinické expozície pri 100 mg a 300 mg dávkach.

V pre- a postnatálnej vývojovej štúdiu, kanagliflozín podávaný samiciam potkanov od 6. dňa gestácie do 20. dňa laktácie viedol k zníženiu telesnej hmotnosti u samčích i samičích potomkov pri dávkach toxických pre matku > 30 mg/kg/deň (expozície ≥ 5,9 násobok expozície kanagliflozínu u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí [MRHD]). Toxicita u matky bola obmedzená na zníženie prírastku telesnej hmotnosti.

Štúdia, v ktorej sa kanagliflozín podával mladým potkanom od 1. do 90. dňa po narodení, nepreukázala zvýšenú citlivosť v porovnaní s účinkami pozorovanými u dospelých potkanov. Zaznamenala sa však dilatácia obličkovej panvičky s najvyššou dávkou bez účinkov (NOEL, z angl. No Observed Effect Level) pri expozíciách 2,4-násobku a 0,6-násobku klinických expozícií 100 mg a 300 mg dávkam, a neboli úplne reverzibilné počas približne 1 mesiac trvajúceho obdobia rekonvalescencie. Pretrvávajúce renálne nálezy u mladých potkanov možno s najväčšou pravdepodobnosťou pripísať zníženej schopnosti vyvíjajúcej sa obličky potkana vyrovnáť sa so zvýšeným objemom moču vyvolaným kanagliflozínom, pretože funkčné dozrievanie obličiek pretrváva u potkanov až do 6 týždňa ich veku.

V 2-ročnej štúdiu s dávkami 10, 30 a 100 mg/kg nezvyšoval kanagliflozín incidenciu nádorov u samcov a samíc myší. Najvyššia dávka 100 mg/kg zodpovedala až 14 násobku klinickej dávky 300 mg, na základe expozície AUC. Kanagliflozín zvyšoval incidenciu testikulárných tumorov Leydigových buniek u samcov potkanov pri všetkých skúšaných dávkach (10, 30 a 100 mg/kg); najnižšia dávka 10 mg/kg je približne 1,5 násobok klinickej dávky 300 mg, na základe expozície AUC. Vyššie dávky kanagliflozínu (100 mg/kg) u samcov a samíc potkanov zvýšili incidenciu

feochromocytómov a tumorov renálnych tubulov. Na základe expozície AUC, najvyššia hladina, pri ktorej nebol pozorovaný nežiaduci účinok (NOEL) pri 30 mg/kg/deň pre feochromocytómy a tumory renálnych tubulov je približne 4,5 násobok expozície pri dennej klinickej dávke 300 mg. Na základe predklinických a klinických mechanistických štúdií sa tumory Leydigových buniek, tumory renálnych tubulov a feochromocytómy považujú za špecifické pre potkany. Kanagliflozínom navodené tumory renálnych tubulov a feochromocytómy u potkanov sa zdajú byť spôsobené malabsorpciou karbohydrátov ako dôsledok inhibičnej aktivity SGLT1 kanagliflozínu v čreve potkanov; mechanistické klinické štúdie nepreukázali malabsorpciu uhlíkovodíkov u ľudí pri dávkach kanagliflozínu až do 2-násobku maximálnej odporúčanej klinickej dávky. Tumory Leydigových buniek súvisia so zvýšením luteinizačného hormónu (LH), čo je známy mechanizmus tvorby tumorov Leydigových buniek u potkanov. V 12-týždňovej klinickej štúdii sa u mužov liečených kanagliflozínom nestimulovaný LH nezvyšoval.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Bezvodá laktóza
Mikrokryštalická celulóza
Hyprolóza
Sodná soľ kroskarmelózy
Magnéziumstearát

Filmotvorný obal

Polyvinyl alkohol
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 3350
Mastenec
Žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Polyvinylchlorid/alumínium (PVC/Alu) blister perforovaný po jednej dávke.
Veľkosti balenia 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 a 100 x 1 filmom obalená tableta.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/884/001 (10 tabliet)
EU/1/13/884/002 (30 tabliet)
EU/1/13/884/003 (90 tabliet)
EU/1/13/884/004 (100 tabliet)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. november 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

▼ 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.

1. NÁZOV LIEKU

Invokana 300 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje kanagliflozín hemihydrát, čo zodpovedá 300 mg kanagliflozínu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Jedna tableta obsahuje 117,78 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Tableta je biela, kapsulovitého tvaru, približne 17 mm dlhá, s okamžitým uvoľňovaním a filmom obalená s „CFZ“ na jednej strane a „300“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Invokana je indikovaná u dospelých vo veku 18 rokov a starších s diabetom mellitus typu 2 na zlepšenie kontroly glykémie ako:

Monoterapia

V prípade, že samotná diéta a cvičenie neposkytujú dostatočnú kontrolu glykémie u pacientov, u ktorých nie je vhodné použitie metformínu z dôvodu neznášanlivosti alebo kontraindikácií.

Prídavná liečba

Prídavná liečba k iným antidiabetikám vrátane inzulínu, ak tieto spolu s diétou a cvičením neposkytujú dostatočnú kontrolu glykémie (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.1 pre dostupné údaje o rôznych prídavných liečbach).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná úvodná dávka kanagliflozínu je 100 mg jedenkrát denne. U pacientov, ktorí tolerujú 100 mg kanagliflozínu jedenkrát denne a ktorí majú $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73 m² alebo CrCl ≥ 60 ml/min a potrebujú prísnejšiu kontrolu glykémie, sa môže dávka zvýšiť na 300 mg perorálne jedenkrát denne (pozri nižšie a časť 4.4).

Dávka sa má zvyšovať opatrne u pacientov vo veku ≥ 75 rokov, pacientov so známym kardiovaskulárnym ochorením alebo u iných pacientov, pre ktorých úvodná kanagliflozínom indukovaná diuréza predstavuje riziko (pozri časť 4.4). U pacientov so zjavnou depléciou objemu sa pred začatím liečby kanagliflozínom odporúča úprava tohto stavu (pozri časť 4.4).

Keď sa kanagliflozín používa ako prídavná liečba s inzulínom alebo inzulínovým sekretagom (napr. sulfonylurea), treba zvážiť nižšiu dávku inzulínu alebo inzulínového sekretagoga na zníženie rizika hypoglykémie (pozri časti 4.5 a 4.8).

Starší ľudia (vo veku ≥ 65 rokov)

Treba vziať do úvahy funkčnosť obličiek a riziko deplécie objemu (pozri časť 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s eGFR 60 ml/min/1,73 m² až < 90 ml/min/1,73 m² alebo CrCl 60 ml/min až < 90 ml/min nie je potrebná úprava dávky.

Liečba kanagliflozínom sa nemá začať u pacientov s eGFR < 60 ml/min/1,73 m² alebo CrCl < 60 ml/min. U pacientov tolerujúcich kanagliflozín, u ktorých eGFR klesne trvalo pod 60 ml/min/1,73 m² alebo CrCl pod 60 ml/min, treba dávku kanagliflozínu upraviť na alebo udržať na 100 mg jedenkrát denne. Liečba kanagliflozínom sa má ukončiť, ak je eGFR trvalo pod 45 ml/min/1,73 m² alebo CrCl trvalo pod 45 ml/min (pozri časti 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

Kanagliflozín sa nemá používať u pacientov s ochorením obličiek v konečnom štádiu (ESRD, z angl. end stage renal disease) ani u pacientov na dialýze, pretože v tejto populácii pacientov sa nepovažuje za účinnú (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje úprava dávky.

Kanagliflozín sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, a preto sa použitie u týchto pacientov neodporúča (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť kanagliflozínu u detí mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie

Invokana sa má užívať perorálne jedenkrát denne, najlepšie pred prvým jedlom dňa. Tablety sa majú prehltnúť vcelku.

Ak sa vynechá dávka, má sa užiť len čo si pacient spomenie; v ten istý deň sa však nesmie užiť dvojnásobná dávka.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecne

Invokana sa nesledovala u pacientov s diabetom typu 1, a preto sa použitie u týchto pacientov neodporúča.

Invokana sa nemá používať na liečbu diabetickej ketoacidózy, pretože v týchto podmienkach nie je účinná.

Užívanie u pacientov s poruchou funkcie obličiek

Účinnosť kanagliflozínu je závislá na fungovaní obličiek. Účinnosť je znížená u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek a pravdepodobne chýba u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

U pacientov s eGFR < 60 ml/min/1,73 m² alebo CrCl < 60 ml/min bol hlásený vyšší výskyt nežiaducich reakcií súvisiacich s depléciou objemu (napr. posturálny závrat, ortostatická hypotenzia, hypotenzia), obzvlášť s 300 mg dávkou. Navyše bolo u týchto pacientov hlásených viac prípadov zvýšenej hladiny draslíka a vyššie prírastky sérového kreatinínu a urey (pozri časť 4.8).

Z toho dôvodu sa má dávka kanagliflozínu obmedziť na 100 mg jedenkrát denne u pacientov s eGFR < 60 ml/min/1,73 m² alebo CrCl < 60 ml/min a kanagliflozín sa nemá používať u pacientov s eGFR < 45 ml/min/1,73 m² alebo CrCl < 45 ml/min (pozri časť 4.2). Kanagliflozín sa neskúšal pri ťažkej poruche funkcie obličiek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m² alebo CrCl < 30 ml/min) ani pri ochorení obličiek v konečnom štádiu.

Odporúča sa nasledovné sledovanie funkcie obličiek:

- Pred začatím liečby kanagliflozínom a potom aspoň raz ročne (pozri časti 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2)
- Pred začatím liečby ďalšími liekmi, ktoré môžu znížiť funkčnosť obličiek a potom pravidelne
- Pri funkcii obličiek približujúcej sa stredne ťažkej poruche funkcie obličiek aspoň 2- až 4-krát ročne. Ak funkcia obličiek trvalo spadá pod eGFR 45 ml/min/1,73 m² alebo CrCl < 45 ml/min, liečba kanagliflozínom sa má ukončiť.

Užívanie u pacientov s rizikom nežiaducich reakcií súvisiacich s objemovou depléciou

Vzhľadom k mechanizmu účinku indukuje kanagliflozín osmotickú diurézu zvýšením exkrécie glukózy močom (UGE, z angl. urinary glucose excretion), čo môže znížiť intravaskulárny objem a znížiť tlak krvi (pozri časť 5.1). V kontrolovanej klinickej štúdií s kanagliflozínom sa vyšší výskyt nežiaducich reakcií spojených s objemovou depléciou (napr. posturálny závrat, ortostatická hypotenzia alebo hypotenzia) pozoroval častejšie s 300 mg dávkou a častejšie v prvých troch mesiacoch liečby (pozri časť 4.8).

Opatrnosť sa vyžaduje u pacientov, u ktorých by pokles tlaku krvi vyvolaný kanagliflozínom mohol predstavovať riziko, napr. u pacientov so známym kardiovaskulárnym ochorením, pacientov s eGFR < 60 ml/min/1,73 m², pacientov liečených antihypertenzívami s hypotenziou v anamnéze, pacientov na diuretikách alebo u starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov) (pozri časti 4.2 a 4.8).

Počas prvých 6 týždňov po začatí liečby kanagliflozínom boli vo všeobecnosti pozorované nízke priemerné zníženia eGFR z dôvodu objemovej deplécie. U pacientov citlivých na väčšie zníženie intravaskulárneho objemu ako je opísané vyššie, boli niekedy pozorované vyššie zníženia eGFR (> 30 %), ktoré sa následne zlepšili a zriedka si vyžadovali prerušenie liečby kanagliflozínom (pozri časť 4.8).

Pacientov treba poučiť, aby hlásili príznaky deplécie objemu. Kanagliflozín sa neodporúča používať u pacientov užívajúcich kľúčkové diuretiká (pozri časť 4.5) alebo s depléciou objemu, napr. kvôli akútnemu ochoreniu (ako napríklad gastrointestinálne ochorenie).

U pacientov užívajúcich kanagliflozín sa v prípade pridružených stavov, ktoré môžu viesť k deplécii objemu (napr. gastrointestinálne ochorenie), odporúča starostlivé sledovanie stavu objemu (napr. fyzické vyšetrenie, meranie tlaku krvi, laboratórne vyšetrenia vrátane testu funkcie obličiek) a sérových elektrolytov. Dočasné prerušenie liečby kanagliflozínom sa môže zväziť u pacientov, u ktorých vznikne objemová deplécia počas liečby kanagliflozínom, kým sa tento stav neupraví. Ak sa liečba preruší, treba zväziť častejšie sledovanie glukózy.

Diabetická ketoacidóza

Pri klinickom skúšaní a po uvedení lieku na trh u pacientov liečených inhibítormi SGLT2, vrátane kanagliflozínu, boli hlásené zriedkavé prípady diabetickej ketoacidózy (DKA), vrátane život ohrozujúcich prípadov. V mnohých prípadoch bol prejav tohto stavu atypický, s len mierne zvýšenými hodnotami glukózy v krvi, nižšími ako 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie je známe, či sa DKA vyskytuje s vyššou pravdepodobnosťou pri vyšších dávkach kanagliflozínu.

Riziko výskytu diabetickej ketoacidózy sa musí zvážiť v prípade nešpecifických symptómov ako sú nauzea, vracanie, anorexia, bolesť brucha, nadmerný smäd, ťažkosti s dýchaním, zmätenosť, neobvyklá únava alebo ospalosť. Ak sa vyskytnú tieto príznaky, pacienti majú byť okamžite vyšetrení na ketoacidózu, bez ohľadu na hladinu glukózy v krvi. U pacientov so suspektnou alebo diagnostikovanou DKA sa má liečba kanagliflozínom okamžite prerušiť.

Liečba sa má prerušiť u pacientov hospitalizovaných kvôli závažným chirurgickým zákrokom alebo akútnym závažným ochoreniam. V oboch prípadoch je možné liečbu kanagliflozínom obnoviť po stabilizovaní stavu pacienta.

Pred začatím liečby kanagliflozínom sa majú zvážiť faktory v anamnéze pacienta, ktoré by ho mohli predisponovať ku ketoacidóze.

Pacienti, u ktorých môže byť vyššie riziko DKA, zahŕňajú pacientov s nízkou funkčnou rezervou beta buniek (napr., pacienti s diabetom typu 2 s nízkou hladinou C-peptidu alebo latentným autoimunitným diabetom u dospelých (LADA) alebo pacienti s pankreatitídou v anamnéze), pacienti s ochoreniami vedúcimi k obmedzenému príjmu potravy alebo k závažnej dehydratácii, pacienti, u ktorých sú dávky inzulínu znížené a pacienti so zvýšenou potrebou inzulínu z dôvodu akútneho ochorenia, chirurgického zákroku alebo nadmerného užívania alkoholu. U týchto pacientov sa majú používať inhibítory SGLT2 opatrne.

Obnovenie liečby inhibítormi SGLT2 u pacientov s anamézou DKA počas liečby inhibítormi SGLT2 sa neodporúča, s výnimkou prípadov, keď bol identifikovaný a vyriešený iný jednoznačný spúšťací faktor.

Bezpečnosť a účinnosť kanagliflozínu u pacientov s diabetom typu 1 sa nestanovili a kanagliflozín sa nemá používať na liečbu pacientov s diabetom typu 1. Obmedzené údaje z klinických skúšaní naznačujú, že DKA sa vyskytuje často u pacientov s diabetom typu 1 liečených inhibítormi SGLT2.

Zvýšený hematokrit

Pri liečbe kanagliflozínom sa pozorovalo zvýšenie hematokritu (pozri časť 4.8); z toho dôvodu sa vyžaduje zvýšená opatrnosť u pacientov, ktorí už majú hematokrit zvýšený.

Starší ľudia (vo veku \geq 65 rokov)

U starších pacientov môže byť zvýšené riziko objemovej deplécie, môžu byť častejšie liečení diuretikami a mať poruchu funkcie obličiek. U pacientov vo veku \geq 75 rokov bola hlásená vyššia incidencia nežiaducich reakcií súvisiacich s depléciou objemu (napr. posturálny závrat, ortostatická hypotenzia, hypotenzia). U týchto pacientov boli navyše hlásené vyššie zníženia eGFR (pozri časti 4.2 a 4.8).

Genitálne mykotické infekcie

V súlade s mechanizmom inhibície kotransportéra sodíka a glukózy 2 (SGLT2) so zvýšenou exkréciou glukózy močom boli v klinických štúdiách hlásené u žien vulvovaginálne kandidózy a balanitída alebo balanopostitída u mužov (pozri časť 4.8). Vyššia pravdepodobnosť vzniku infekcie bola u pacientov a pacientok s genitálnymi mykotickými infekciami v anamnéze. Balanitída alebo balanopostitída sa vyskytli najmä u neobrezaných pacientov. Zriedkavo bola hlásená fimóza a niekedy bola vykonaná

obriezka. Väčšina genitálnych mykotických infekcií bola liečená topickými antimykotikami, buď predpísanými lekárom alebo v rámci samoliečby počas prebiehajúcej liečby liekom Invokana.

Zlyhanie srdca

Skúsenosti s III. triedou NYHA (z angl. New York Heart Association) sú obmedzené a v klinických štúdiách s kanagliflozínom nie sú žiadne skúsenosti so IV. triedou NYHA.

Laboratórne hodnotenie moču

Vzhľadom na mechanizmus účinku bude u pacientov užívajúcich kanagliflozín test na prítomnosť glukózy v moči pozitívny.

Intolerancia laktózy

Tablety obsahujú laktózu. Liek sa nemá podávať pacientom so zriedkavými dedičnými poruchami: intoleranciou galaktózy, laponskou deficienciou laktázy alebo s poruchou absorpcie glukózy a galaktózy.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

Diuretiká

Kanagliflozín môže zvýšiť účinok diuretík a môže zvýšiť riziko dehydratácie a hypotenzie (pozri časť 4.4).

Inzulín and inzulínové sekretagóga

Inzulín a inzulínové sekretagóga, napr. sulfonylurea, môžu spôsobiť hypoglykémiiu. Z toho dôvodu môže byť na zníženie rizika hypoglykémie potrebná nižšia dávka inzulínu alebo inzulínového sekretagóga, ak sa užíva v kombinácii s kanagliflozínom (pozri časti 4.2 a 4.8).

Farmakokinetické interakcie

Účinky iných liekov na kanagliflozín

Metabolizmus kanagliflozínu prebieha primárne glukuronidovou konjugáciou sprostredkovanou UDP glukuronosyltransferázou 1A9 (UGT1A9) a 2B4 (UGT2B4). Kanagliflozín je transportovaný P-glykoproteínom (P-gp) a proteínom zodpovedným za rezistenciu pri rakovine prsníka (BCRP, z angl. Breast Cancer Resistance Protein).

Induktory enzýmov (ako ľubovník bodkovaný [*Hypericum perforatum*], rifampicín, barbituráty, fenytoín, karbamazepín, ritonavir, efavirenz) môžu spôsobiť pokles expozície kanagliflozínu. Po súbežnom podaní kanagliflozínu s rifampicínom (induktorom niekoľkých aktívnych transportérov a liek matabolizujúcich enzýmov), bol pozorovaný 51 % pokles v systémovej expozícii kanagliflozínu (AUC) a 28 % pokles maximálnych koncentrácií (C_{max}). Toto zníženie expozície kanagliflozínu môže znížiť účinnosť.

Ak sa musí kombinovaný induktor týchto UGT enzýmov a transportných bielkovín podávať spolu s kanagliflozínom, je vhodné na zhodnotenie odpovede na kanagliflozín sledovať kontrolu glykémie. V prípade, že sa induktor týchto UGT enzýmov musí podávať spolu s kanagliflozínom, možno zvážiť zvýšenie dávky na 300 mg jedenkrát denne, ak pacienti v súčasnosti tolerujú dávku 100 mg jedenkrát denne, majú $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73 m² alebo $CrCl \geq 60$ ml/min a vyžadujú si dodatočnú kontrolu glykémie. U pacientov s $eGFR 45$ ml/min/1,73 m² až < 60 ml/min/1,73 m² alebo $CrCl 45$ ml/min až < 60 ml/min užívajúcich 100 mg kanagliflozínu, ktorí sú súbežne liečení induktorom UGT enzýmu a ktorí si vyžadujú dodatočnú kontrolu glykémie, treba zvážiť inú antidiabetickú liečbu (pozri časti 4.2 a 4.4).

Cholestyramín môže potenciálne znižovať expozíciu kanagliflozínu. Dávka kanagliflozínu sa má užiť minimálne 1 hodinu pred alebo 4-6 hodín po podaní sekvestrantu žlčových kyselín pre minimalizovanie novej interferencie s ich absorpciou.

Interakčné štúdie naznačujú, že farmakokinetika kanagliflozínu sa nemení s metformínom, hydrochlorotiazidom, perorálnou antikoncepciou (etinylestradiol a levonorgestrel), cyklosporínom a/alebo probenecidom.

Účinky kanagliflozínu na iné lieky

Digoxín: Kombinácia 300 mg kanagliflozínu jedenkrát denne počas 7 dní s jednorazovou 0,5 mg dávkou digoxínu, po ktorej nasledovala dávka 0,25 mg denne počas 6 dní, mala za následok 20 % zvýšenie AUC a 36 % zvýšenie C_{max} digoxínu, pravdepodobne kvôli inhibícii P-gp. Pozorovalo sa, že kanagliflozín inhiboval P-gp *in vitro*. Pacientov užívajúcich digoxín alebo iné srdcové glykozidy (napr. digoxín) treba príslušne sledovať.

Dabigatran: Účinok súbežného podávania kanagliflozínu (slabý P-gp inhibítor) na dabigatran etexilát (substrát P-gp) sa neskúmal. Vzhľadom na to, že v prítomnosti kanagliflozínu môžu byť koncentrácie dabigatranu zvýšené, je potrebné sledovanie (pozorovanie známk krvácania alebo anémie), keď sa dabigatran podáva spolu s kanagliflozínom.

Simvastatín: Kombinácia 300 mg kanagliflozínu jedenkrát denne počas 6 dní s jednorazovou 40 mg dávkou simvastatínu (substrát CYP3A4) mala za následok 12 % zvýšenie AUC a 9 % zvýšenie C_{max} simvastatínu a 18 % zvýšenie AUC a 26 % zvýšenie C_{max} kyseliny simvastatínovej. Zvýšenie expozícií simvastatínu a kyseliny simvastatínovej sa nepovažuje za klinicky relevantné.

Nemožno vylúčiť inhibíciu BCRP kanagliflozínom na črevnej úrovni, a preto sa môže zvýšená expozícia vyskytnúť pri liekoch transportovaných BCRP, napr. niektorých statínoch ako rosuvastatín a niektorých liekoch proti rakovine.

V interakčných štúdiách nemal kanagliflozín v rovnovážnom stave žiadny relevantný účinok na farmakokinetiku metformínu, perorálnej antikoncepcie (etinylestradiol a levonorelrel), glíbenklamidu, paracetamolu, hydrochlorotiazidu alebo warfarínu.

Interferencia liekových/laboratórnych vyšetrení

Testovanie 1,5-AG

Zvýšenie vylučovania glukózy močom pri Invokane môže nepravdivo znížiť hladiny 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG) a spôsobiť, že merania 1,5-AG budú pri posudzovaní kontroly glykémie nespoľahlivé. Z toho dôvodu sa u pacientov na kanagliflozín nemá pri hodnotení kontroly glykémie používať testovanie 1,5-AG. Pre podrobné informácie sa odporúča kontaktovať konkrétneho výrobcu testu 1,5-AG.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii nie sú údaje o používaní kanagliflozínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Kanagliflozín sa nemá užívať počas gravidity. Keď sa zaznamená gravidita, liečba kanagliflozínom sa má ukončiť.

Laktácia

Nie je známe, či sa kanagliflozín a/alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie kanagliflozínu/metabolitov do mlieka, ako aj farmakologicky sprostredkované účinky u dojčených potomkov a mladých potkanov

vystavených kanagliflozínu (pozri časť 5.3). Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Kanagliflozín sa nemá užívať počas dojčenia.

Fertilita

Účinky kanagliflozínu na fertilitu u ľudí neboli skúmané. V štúdiách na zvieratách neboli pozorované účinky na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Kanagliflozín nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov však treba upozorniť na riziko hypoglykémie, keď sa kanagliflozín užíva ako prídavná liečba s inzulínom alebo inzulínovými sekretagógami a na zvýšené riziko nežiaducich reakcií súvisiacich s depléciou objemu, ako je posturálny závrat (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť kanagliflozínu bola hodnotená u 10 285 pacientov s diabetom typu 2, vrátane 3 139 pacientov liečených kanagliflozínom 100 mg a 3 506 pacientov liečených kanagliflozínom 300 mg, ktorí dostávali liek v deviatich dvojito zaslepených kontrolovaných klinických štúdiách fázy 3.

Primárne hodnotenie bezpečnosti a znášanlivosti bolo vykonané pomocou zlúčenej analýzy (n = 2 313) štyroch 26-týždňových placebo kontrolovaných klinických štúdií (monoterapia a prídavná terapia s metformínom, metformínom a sulfonylureou, a metformínom a pioglitazónom). Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas liečby boli hypoglykémia v kombinácii s inzulínom alebo sulfonylureou, vulvovaginálna kandidóza, infekcia močového traktu a polyúria alebo polakizúria (t.j. časté močenie). Nežiaduce účinky vedúce k ukončeniu liečby u $\geq 0,5\%$ všetkých pacientov liečených kanagliflozínom v týchto štúdiách boli vulvovaginálna kandidóza (0,7 % pacientok) a balanitída alebo balanopostitída (0,5 % pacientov). Uskutočnili sa ďalšie analýzy bezpečnosti (vrátane dlhodobých údajov) z údajov z celého programu s kanagliflozínom (placebom a aktívne kontrolované štúdie) na zhodnotenie hlásených nežiaducich reakcií pre identifikáciu nežiaducich reakcií (pozri tabuľku 1) (pozri časti 4.2 a 4.4).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkách

Nežiaduce reakcie v tabuľke 1 sú založené na zlúčenej analýze štyroch 26-týždňových placebo kontrolovaných štúdií (n = 2 313) opísaných vyššie. V tejto tabuľke sa uvádzajú tiež nežiaduce reakcie hlásené z celosvetového postmarketingového používania kanagliflozínu. Nižšie uvedené nežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencie a triedy orgánových systémov. Kategórie frekvencií sú definované podľa nasledujúceho pravidla: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií (MedDRA) z placebo kontrolovaných štúdií^a a postmarketingových skúseností v tabuľkách

Trieda orgánových systémov Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Poruchy metabolizmu a výživy	
veľmi časté	hypoglykémia v kombinácii s inzulínom alebo sulfonylureou
menej časté	dehydratácia*
zriedkavé	diabetická ketoacidóza**

Poruchy nervového systému	
menej časté	posturálny závrat*, synkopa*
Poruchy ciev	
menej časté	hypotenzia*, ortostatická hypotenzia*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
časté	zápcha, smäd ^b , nauzea
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
menej časté	vyrážka ^c , urtikária
neznáme	angioedém ^d
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
menej časté	zlomenina kostí ^e
Poruchy obličiek a močových ciest	
časté	polyúria alebo polakizúria ^f , infekcia močových ciest (počas postmarketingového používania bola hlásená pyelonefritída a urosepsa)
menej časté	zlyhanie obličiek (najmä v spojitosti s depléciou objemu)
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
veľmi časté	vulvovaginálna kandidóza ^{**g}
časté	balanitída alebo balanopostitída ^{**h}
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
časté	dyslipidémia ⁱ , zvýšený hematokrit ^{**j}
menej časté	zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi ^{**k} , zvýšenie hladiny urey v krvi ^{**l} , zvýšenie hladiny draslíka v krvi ^{**m} , zvýšenie hladiny fosfátov v krvi ⁿ

* Súvisiace s depléciou objemu; pozri časť 4.4.

** Pozri časť 4.4.

^a Profil údajov o bezpečnosti z jednotlivých pivotných štúdií (vrátane štúdií u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek; starších pacientov [vo veku ≥ 55 rokov až ≤ 80 rokov], pacientov so zvýšeným cerebrovaskulárnym rizikom) boli vo všeobecnosti konzistentné s nežiaducimi reakciami identifikovanými v tejto tabuľke.

^b Smäd zahŕňa pojmy smäd, sucho v ústach a polydipsia.

^c Vyrážka zahŕňa pojem erytematózna vyrážka, generalizovaná vyrážka, makulárna vyrážka, makulopapulárna vyrážka, papulárna vyrážka, pruritická vyrážka, pustulárna vyrážka a vezikulárna vyrážka.

^d Na základe postmarketingových skúseností s kanagliflozínom.

^e Zlomenina kostí bola hlásená u 0,7 % pacientov s kanagliflozínom 100 mg a u 0,6 % pacientov s kanagliflozínom 300 mg, v porovnaní s 0,3 % pre placebo. Pre ďalšie informácie pozri nižšie časť o zlomeninách kostí.

^f Polyúria alebo polakizúria zahŕňa pojmy polyúria, polakizúria, nutkanie na močenie, noktúria a zvýšený objem moču.

^g Vulvovaginálna kandidóza zahŕňa pojmy vulvovaginálna kandidóza, vulvovaginálna mykotická infekcia, vulvovaginitída, vaginálna infekcia, vulvitída a genitálna mykotická infekcia.

^h Balanitída alebo balanopostitída zahŕňa pojmy balanitída, balanopostitída, kandidóza balanitída a genitálna mykotická infekcia.

ⁱ Priemerné percentuálne zvýšenia oproti východiskovej hodnote boli pre kanagliflozín 100 mg a 300 mg v porovnaní s placebom nasledovné: celkový cholesterol 3,4 % a 5,2 % *verzus* 0,9 %; HDL-cholesterol 9,4 % a 10,3 % *verzus* 4,0 %; LDL-cholesterol 5,7 % a 9,3% *verzus* 1,3 %; non-HDL-cholesterol 2,2 % a 4,4 % *verzus* 0,7 %; triglyceridy 2,4 % a 0,0 % *verzus* 7,6 %.

^j Priemerné zmeny oproti východiskovej hodnote hematokritu boli 2,4 % a 2,5 % pre kanagliflozín 100 mg resp. 300 mg, v porovnaní s 0,0 % pre placebo.

^k Priemerné percentuálne zmeny oproti východiskovej hodnote kreatinínu boli 2,8 % a 4,0 % pre kanagliflozín 100 mg resp. 300 mg, v porovnaní s 1,5 % pre placebo.

^l Priemerné percentuálne zmeny oproti východiskovej hodnote urey v krvi boli 17,1 % a 18,0 % pre kanagliflozín 100 mg resp. 300 mg, v porovnaní s 2,7 % pre placebo.

^m Priemerné percentuálne zmeny oproti východiskovej hodnote draslíka v krvi boli 0,5 % a 1,0 % pre kanagliflozín 100 mg resp. 300 mg, v porovnaní s 0,6 % pre placebo.

ⁿ Priemerné percentuálne zmeny oproti východiskovej hodnote fosfátov v sére boli 3,6 % a 5,1 % pre kanagliflozín

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie súvisiace s depléciou objemu

V zlúčenej analýze štyroch 26-týždňových placebom kontrolovaných štúdií bola incidencia všetkých nežiaducich reakcií spojených s depléciou objemu (napr. posturálny závrat, ortostatická hypotenzia, hypotenzia, dehydratácia a synkopa) 1,2 % pre kanagliflozín 100 mg, 1,3 % pre kanagliflozín 300 mg a 1,1 % pre placebo. V dvoch aktívne kontrolovaných štúdiách bola incidencia pri liečbe kanagliflozínom podobná ako pri komparátoroch.

V cielej kardiovaskulárnej štúdií, kde boli vo všeobecnosti starší pacienti s vyššou mierou komplikácií súvisiacich s diabetom, bola incidencia nežiaducich reakcií spojených s depléciou objemu 2,8 % pre kanagliflozín 100 mg, 4,6 % pre kanagliflozín 300 mg a 1,9 % pre placebo.

Na posúdenie rizikových faktorov týchto nežiaducich reakcií bola vykonaná väčšia zlúčená analýza (N = 9 439) u pacientov z ôsmich kontrolovaných štúdií fázy 3, ktoré zahŕňali obe dávky kanagliflozínu. V tejto zlúčenej analýze pacienti na kľúčových diuretikách, pacienti s východiskovou eGFR 30 ml/min/1,73 m² až < 60 ml/min/1,73 m² a pacienti vo veku ≥ 75 rokov mali vo všeobecnosti vyššiu incidencia týchto nežiaducich reakcií. U pacientov na kľúčových diuretikách bola incidencia 3,2 % pre kanagliflozín 100 mg a 8,8 % pre kanagliflozín 300 mg v porovnaní so 4,7 % v kontrolnej skupine. U pacientov s východiskovou eGFR 30 ml/min/1,73 m² až < 60 ml/min/1,73 m² bola incidencia 4,8 % pre kanagliflozín 100 mg a 8,1 % pre kanagliflozín 300 mg v porovnaní s 2,6 % v kontrolnej skupine. U pacientov vo veku ≥ 75 rokov bola incidencia 4,9 % pre kanagliflozín 100 mg a 8,7 % pre kanagliflozín 300 mg v porovnaní s 2,6 % v kontrolnej skupine (pozri časti 4.2 a 4.4).

V cielej kardiovaskulárnej štúdií a väčšej zlúčenej analýze nebol pri kanagliflozine zvýšený počet prerušenia liečby kvôli nežiaducim reakciám spojených s depléciou objemu ani počet nežiaducich reakcií spojených s depléciou objemu.

Hypoglykémia v prídavnej liečbe s inzulínom alebo inzulínovými sekretagógmi

V liečebných skupinách vrátane placebo bola frekvencia hypoglykémie pri použití v monoterapii alebo ako prídavná liečba k metformínu nízka (približne 4 %). Keď sa kanagliflozín pridal k liečbe inzulínom, hypoglykémia sa pozorovala u 49,3 %, 48,2 % a 36,8 % pacientov liečených kanagliflozínom 100 mg, kanagliflozínom 300 mg alebo placebom a závažná hypoglykémia sa vyskytla u 1,8 %, 2,7 % a 2,5 % pacientov liečených kanagliflozínom 100 mg, kanagliflozínom 300 mg alebo placebom. Keď sa kanagliflozín pridal k liečbe sulfonylureou, hypoglykémia bola pozorovaná u 4,1 %, 12,5 % a 5,8 % pacientov liečených kanagliflozínom 100 mg, kanagliflozínom 300 mg alebo placebom (pozri časti 4.2 a 4.5).

Genitálne mykotické infekcie

Vulvovaginálna kandidóza (vrátane vulvovaginitídy a vulvovaginálnej mykotickej infekcie) bola hlásená u 10,4 % a 11,4 % pacientok liečených kanagliflozínom 100 mg alebo kanagliflozínom 300 mg, v porovnaní s 3,2 % pacientok, ktoré dostávali placebo. Väčšina hlásení vulvovaginálnej kandidózy sa vyskytla počas prvých štyroch mesiacov liečby kanagliflozínom. Spomedzi pacientok užívajúcich kanagliflozín, sa u 2,3 % vyskytla viac ako jedna infekcia. Liečbu kanagliflozínom ukončilo z dôvodu vulvovaginálnej kandidózy celkovo 0,7 % všetkých pacientok (pozri časť 4.4).

Kandidová balanitída alebo balanopostitída bola hlásená u 4,2 % pacientov liečených kanagliflozínom 100 mg a u 3,7 % pacientov liečených kanagliflozínom 300 mg, v porovnaní s 0,6 % pacientov, ktorí dostávali placebo. Spomedzi pacientov užívajúcich kanagliflozín, malo 0,9 % viac ako jednu infekciu. Liečbu kanagliflozínom ukončilo z dôvodu kandidovej balanitídy alebo balanopostitídy celkovo 0,5 % pacientov. Zriedkavo bola hlásená fimóza a niekedy bola vykonaná obriezka (pozri časť 4.4).

Infekcie močových ciest

Infekcie močových ciest boli častejšie hlásené s kanagliflozínom 100 mg a 300 mg (5,9 % a 4,3 %) v porovnaní s 4,0 % s placebom. Väčšina infekcií bola ľahká až stredne ťažká bez akéhokoľvek zvýšenia výskytu závažných nežiaducich reakcií. Pacienti odpovedali na štandardnú liečbu a pokračovali v liečbe kanagliflozínom.

Zlomenina kosti

V kardiovaskulárnej štúdii so 4 327 pacientmi so známym alebo vysokým rizikom kardiovaskulárnych ochorení bola miera incidencie zlomeniny kosti 1,6, 1,6 a 1,1 na 100 pacientorokov expozície kanagliflozínu 100 mg, kanagliflozínu 300 mg a placebo, v tomto poradí, pri nerovnováhe miery zlomenín vyskytujúcich sa spočiatku počas prvých 26 týždňov liečby. V iných štúdiách diabetu typu 2 s kanagliflozínom, ktoré zahŕňali všeobecnú populáciu s diabetom v rozsahu približne 5 800 pacientov, sa nepozoroval žiadny rozdiel v riziku zlomenín v porovnaní s kontrolami. Po 104 týždňoch liečby kanagliflozín neovplyvňoval nepriaznivo minerálnu denzitu kostí.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia (vo veku ≥ 65 rokov)

V zlúčenej analýze ôsmich placebom kontrolovaných a aktívne kontrolovaných štúdií bol bezpečnostný profil u starších pacientov vo všeobecnosti podobný profilu u mladších pacientov. U pacientov vo veku ≥ 75 rokov bola vyššia incidencia nežiaducich reakcií spojených s depléciou objemu (napr. posturálny závrat, ortostatická hypotenzia, hypotenzia), 4,9 % s kanagliflozínom 100 mg, 8,7 % s kanagliflozínom 300 mg a 2,6 % v kontrolnej skupine. Zníženie eGFR (-3,6 % a -5,2 %) bolo hlásené s kanagliflozínom 100 mg a 300 mg, v porovnaní s kontrolnou skupinou (-3,0 %) (pozri časti 4.2 a 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² alebo CrCl < 60 ml/min)

U pacientov s východiskovou eGFR < 60 ml/min/1,73 m² alebo CrCl < 60 ml/min bol vyšší výskyt nežiaducich reakcií súvisiacich s depléciou objemu (napr. posturálny závrat, ortostatická hypotenzia, hypotenzia) s incidenciou 4,7 %, 8,1 % a 1,5 % s kanagliflozínom 100 mg, kanagliflozínom 300 mg, alebo placebom (pozri časti 4.2 a 4.4).

Celková incidencia zvýšenej hladiny draslíka v sére bola vyššia u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek s incidenciou 7,5 %, 12,3 % a 8,1% s kanagliflozínom 100 mg, kanagliflozínom 300 mg alebo placebom. Vo všeobecnosti boli tieto zvýšenia prechodné a nevyžadovali si špecifickú liečbu.

Pri oboch dávkach kanagliflozínu bolo pozorované zvýšenie hladiny kreatinínu v sére o 10 – 11 % a urey približne o 12 %. Podiel pacientov s väčším znížením eGFR (> 30 %) kedykoľvek počas liečby, bol 9,3 % pri kanagliflozíne 100 mg, 12,2 % pri kanagliflozíne 300 mg a 4,9 pri placebe. V závere štúdie 3,0 % pacientov liečených kanagliflozínom 100 mg, 4,0 % s kanagliflozínom 300 mg a 3,3 % pacientov dostávajúcich placebo, mali takéto zníženia (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Jednorazové dávky kanagliflozínu až do výšky 1600 mg podávané zdravým dobrovoľníkom a kanagliflozín 300 mg podávaný dvakrát denne počas 12 týždňov pacientom s diabetom typu 2 boli zvyčajne dobre znášané.

Liečba

V prípade predávkovania je vhodné aplikovať zvyčajnú podporné opatrenia, napr. odstrániť neabsorbovaný liek z gastrointestinálneho traktu, zaviesť klinické monitorovanie a ak je to potrebné, nasadiť klinické opatrenia. Kanagliflozín bol v nepatrnom množstve odstránený počas 4 hodinovej hemodialýzy. Nepredpokladá sa, že by bol kanagliflozín dialyzovateľný pomocou peritoneálnej dialýzy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká, iné antidiabetiká s výnimkou inzulínov. ATC kód: A10BX11.

Mechanizmus účinku

Transportér SGLT2 vylučovaný v proximálnych renálnych tubuloch, je zodpovedný za väčšinu reabsorpcie filtrovanej glukózy zvnútra tubulov. U pacientov s diabetom sa ukázala zvýšená reabsorpcia renálnej glukózy, čo môže prispieť k pretrvávajúcim zvýšeným koncentráciám glukózy v krvi. Kanagliflozín je perorálne účinný inhibítor SGLT2. Inhibíciou SGLT2, kanagliflozín znižuje reabsorpciu filtrovanej glukózy a znižuje renálny prah pre glukózu (RT_G) a tým u pacientov s diabetom typu 2 zvyšuje mechanizmom nezávislým na inzulíne vylučovanie glukózy močom (UGE) a znižuje zvýšené koncentrácie glukózy v plazme. Zvýšenie glykozúrie inhibíciou SGLT2 vedie tiež k osmotickej diuréze s diuretickým účinkom vedúcim k zníženiu systolického tlaku krvi; zvýšenie glykozúrie má za následok stratu kalórií a tým zníženie telesnej hmotnosti, čo sa preukázalo v štúdiách na pacientoch s diabetom typu 2.

Účinok kanagliflozínu na zvýšenie glykozúrie priamym znížením glukózy v plazme nie je závislý na inzulíne. V klinických štúdiách s kanagliflozínom sa pozorovalo zlepšenie hodnotenia homeostatického modelu pre funkciu beta-buniek (HOMA beta-cell) a zlepšenie sekrécie inzulínu beta-bunkami po záťaži zmiešanou potravou.

V štúdiách fázy 3 viedlo podávanie kanagliflozínu 300 mg pred jedlom k väčšiemu zníženiu postprandiálnej glukózy, aké bolo pozorované so 100 mg dávkou. Tento účinok 300 mg dávky kanagliflozínu môže byť čiastočne spôsobený lokálnou inhibíciou črevného SGLT1 (dôležitý transportér glukózy v čreve) súvisiacou s prechodne vysokými koncentraciami kanagliflozínu vo vnútri čreva pred absorpciou lieku (kanagliflozín je nízko účinným inhibítorom transportéra SGLT1). Štúdie nepreukázali malabsorpciu glukózy spôsobenú kanagliflozínom.

Farmakodynamické účinky

Po jednorazovej a opakovaných dávkach kanagliflozínu pacientom s diabetom typu 2 boli pozorované od dávky závislé zníženie renálneho prahu pre glukózu a zvýšenie glykozúrie. Od východiskovej hodnoty renálneho prahu pre glukózu približne 13 mmol/l, bola pri dávke 300 mg denne u pacientov s diabetom typu 2 pozorovaná v štúdiách fázy 1 maximálna supresia priemerného 24-hodinového renálneho prahu pre glukózu približne 4 až 5 mmol/l, čo naznačuje nízke riziko pre hypoglykémiu spôsobenú liečbou. V štúdiách fázy 1 na pacientoch s diabetom typu 2 liečených buď 100 mg alebo 300 mg kanagliflozínu v rozsahu 77 až 119 g/deň viedlo zníženie renálneho prahu pre glukózu k zvýšeniu glykozúrie; pozorovaná glykozúria znamená úbytok 308 až 476 kcal/deň. Zníženie renálneho prahu pre glukózu a zvýšenie glykozúrie bolo u pacientov s diabetom typu 2 nepretržité počas 26-týždňového obdobia podávania. Boli pozorované mierne zvýšenia (spravidla < 400 - 500 ml) denného objemu moču, ktoré sa zmenšili počas niekoľkých dní podávania. Vylučovanie kyseliny močovej bolo prechodne zvýšené kanagliflozínom (zvýšenie o 19 % v porovnaní s východiskovou hodnotou v 1. deň, potom zníženie na 6 % na 2. deň a na 1 % na 3. deň). Bolo to sprevádzané trvalým znížením koncentrácie kyseliny močovej v sére o približne 20 %.

V štúdií s jednorazovou dávkou u pacientov s diabetom typu 2, liečba 300 mg dávkou pred príjmom zmiešanej potravy oddialila absorpciu črevnej glukózy a znížila postprandiálnu glukózu ako renálnym, tak aj mimorenným mechanizmom.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V deviatich dvojito zaslepených kontrolovaných štúdiách účinnosti a bezpečnosti na vyhodnotenie účinku lieku Invokana na kontrolu glykémie sa celkovo zúčastnilo 10 285 pacientov s diabetom typu 2. Rozdelenie podľa rasy bolo 72 % belochov, 16 % aziatov, 4 % černochoch a 8 % z iných skupín. 16 % bolo hispáncoch. Približne 58 % pacientov boli muži. Priemerný vek pacientov bol 59,6 rokov (v rozsahu 21 až 96 rokov), pričom 3 082 pacientov bolo vo veku ≥ 65 rokov a 510 pacientov bolo vo veku ≥ 75 rokov. 58 % pacientov malo index telesnej hmotnosti (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. V klinickom vývojovom programe bolo hodnotených 1 085 pacientov s východiskovou eGFR $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ až $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Placebom kontrolované štúdie

Kanagliflozín bol skúšaný ako monoterapia, v dvojkombinácii s metformínom, v dvojkombinácii so sulfonylureou, v trojkombinácii s metformínom a sulfonylureou, v trojkombinácii s metformínom a pioglitazónom a ako prídavná liečba s inzulínom (tabuľka 2). Celkovo poskytol kanagliflozín klinicky a štatisticky významné ($p < 0,001$) výsledky v porovnaní s placebom v kontrole glykémie, vrátane HbA_{1c}, podielu pacientov, ktorí dosiahli HbA_{1c} $< 7\%$, zmeny hladiny glukózy v plazme nalačno (FPG) a 2-hodinovej postprandiálnej glukózy (PPG). Ďalej boli v porovnaní s placebom pozorované zníženia telesnej hmotnosti a systolického tlaku krvi.

Tabuľka 2: Výsledky účinnosti z placebom kontrolovaných klinických štúdií^a

Monoterapia (26 týždňov)			
	Kanagliflozín		Placebo (N = 192)
	100 mg (N = 195)	300 mg (N = 197)	
HbA_{1c} (%)			
Východisková hodnota (priemer)	8,06	8,01	7,97
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-0,77	-1,03	0,14
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % CI)	-0,91 ^b (-1,09; -0,73)	-1,16 ^b (-1,34; -0,98)	N/A ^c
Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c} < 7 %	44,5 ^b	62,4 ^b	20,6
Telesná hmotnosť			
Východisková hodnota (priemer) v kg	85,9	86,9	87,5
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-2,8	-3,9	-0,6
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % CI)	-2,2 ^b (-2,9; -1,6)	-3,3 ^b (-4,0; -2,6)	N/A ^c
Dvojkombinácia s metformínom (26 týždňov)			
	Kanagliflozín + metformín		Placebo + metformín (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA_{1c} (%)			
Východisková hodnota (priemer)	7,94	7,95	7,96
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-0,79	-0,94	-0,17
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % CI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c} < 7 %	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Telesná hmotnosť			
Východisková hodnota (priemer) v kg	88,7	85,4	86,7

% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-3,7	-4,2	-1,2
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % CI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Trojkombinácia s metformínom a sulfonyleureou (26 týždňov)			
	Kanagliflozín + metformín a sulfonyleurea		Placebo + metformín a sulfonyleurea (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA_{1c} (%)			
Východisková hodnota (priemer)	8,13	8,13	8,12
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-0,85	-1,06	-0,13
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % CI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c} < 7 %	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Telesná hmotnosť			
Východisková hodnota (priemer) v kg	93,5	93,5	90,8
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-2,1	-2,6	-0,7
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % CI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Prídavná liečba s inzulínom^d (18 týždňov)			
	Kanagliflozín + inzulín		Placebo + inzulín (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Východisková hodnota (priemer)	8,33	8,27	8,20
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-0,63	-0,72	0,01
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (97,5 % CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c} < 7 %	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Telesná hmotnosť			
Východisková hodnota (priemer) v kg	96,9	96,7	97,7
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-1,8	-2,3	0,1
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (97,5 % CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

^a Populácia s úmyslom liečby (Intent-to-treat) použitím posledného pozorovania v štúdií pred podaním záchrannej glykemickej liečby.

^b $p < 0,001$ v porovnaní s placebo.

^c Nevzťahuje sa.

^d Kanagliflozín ako prídavná liečba k inzulínu (s inými antidiabetikami alebo bez nich).

Navyše, k štúdiám uvedeným vyššie boli výsledky glykemickej účinnosti pozorované v 18-týždňovej subštúdií s dvojkombináciou so sulfonyleureou a v 26-týždňovej štúdií s trojkombináciou s metformínom a pioglitazónom všeobecne porovnateľné s výsledkami pozorovanými v iných štúdiách.

Aktívne kontrolované štúdie

Kanagliflozín bol porovnávaný s glimepiridom v dvojkombinácii s metformínom a porovnávaný so sitagliptínom v trojkombinácii s metformínom a sulfonyleureou (tabuľka 3). Kanagliflozín 100 mg v dvojkombinácii s metformínom spôsobil podobné zníženie HbA_{1c} oproti východiskovým hodnotám a 300 mg dávka spôsobila vyššie ($p < 0,05$) zníženie HbA_{1c} v porovnaní s glimepiridom, čo znamená, že bola preukázaná non-inferiorita. Menší podiel pacientov liečených kanagliflozínom 100 mg (5,6 %)

a kanagliflozínom 300 mg (4,9 %) zaznamenal aspoň jeden prípad hypoglykémie počas 52-týždňovej liečby v porovnaní so skupinou liečenou glimepiridom (34,2 %). V štúdií porovnávajúcej kanagliflozín 300 mg so sitagliptínom 100 mg v trojkombinácii s metformínom a sulfonylureou, kanagliflozín preukázal non-inferioritu ($p < 0,05$) a vyššie ($p < 0,05$) zníženie HbA_{1c} v porovnaní so sitagliptínom. Incidencia epizód/prípadov hypoglykémie s kanagliflozínom 300 mg a sitagliptínom 100 mg bola 40,7 % a 43,2 %. Boli tiež pozorované významné zlepšenia telesnej hmotnosti a zníženie systolického tlaku krvi v porovnaní s glimepiridom aj sitagliptínom.

Tabuľka 3: Výsledky účinnosti z aktívne kontrolovaných klinických štúdií^a

Porovnanie s glimepiridom v dvojkombinácii s metformínom (52 týždňov)			
	Kanagliflozín + metformín		Glimepirid (titrovaný) + metformín (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
HbA_{1c} (%)			
Východisková hodnota (priemer)	7,78	7,79	7,83
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-0,82	-0,93	-0,81
Rozdiel oproti glimepiridu (upravený priemer) (95 % CI)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c} < 7%	53,6	60,1	55,8
Telesná hmotnosť			
Východisková hodnota (priemer) v kg	86,8	86,6	86,6
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-4,2	-4,7	1,0
Rozdiel oproti glimepiridu (upravený priemer) (95 % CI)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c
Porovnanie so sitagliptínom v kombinácii s metformínom a sulfonylureou (52 týždňov)			
	Kanagliflozín 300 mg + metformín a sulfonylurea (N = 377)		Sitagliptín 100 mg + metformín a sulfonylurea (N = 378)
HbA_{1c} (%)			
Východisková hodnota (priemer)	8,12		8,13
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-1,03		-0,66
Rozdiel oproti sitagliptínu (upravený priemer) (95 % CI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)		N/A ^c
Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c} < 7%	47,6		35,3
Telesná hmotnosť			
Východisková hodnota (priemer) v kg	87,6		89,6
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-2,5		0,3
Rozdiel oproti sitagliptínu (upravený priemer) (95 % CI)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)		N/A ^c

^a Populácia s úmyslom liečby (ITT = Intent-to-treat) použitím posledného pozorovania v štúdií pred podaním záchranej glykemickej liečby.

^b $p < 0,05$.

^c Nevzťahuje sa.

^d $p < 0,001$.

Osobitné skupiny pacientov

V troch štúdiách vykonaných na osobitných skupinách pacientov (starší pacienti, pacienti s eGFR 30 ml/min/1,73 m² až < 50 ml/min/1,73 m² a pacienti s vysokým rizikom kardiovaskulárneho

ochorenia) bol kanagliflozín pridaný k súčasnej ustálenej antidiabetickej liečbe (diéta, monoterapia alebo kombinovaná liečba).

Starší pacienti

Do dvojito zaslepanej placebo kontrolovanej 26-týždňovej štúdie bolo zaradených celkovo 714 pacientov vo veku ≥ 55 až ≤ 80 rokov (227 pacientov vo veku 65 až < 75 rokov a 46 pacientov vo veku 75 až ≤ 80 rokov) s nedostatočnou kontrolou glykémie pri súčasnej liečbe diabetu (antidiabetiká a/alebo diéta a cvičenie). Pri 100 mg a 300 mg dávke boli pozorované štatisticky významné ($p < 0,001$) zmeny oproti východiskovej HbA_{1c} o -0,57 % a -0,70 % v porovnaní s placebo (pozri časti 4.2 a 4.8).

Pacienti s eGFR 45 ml/min/1,73 m² až < 60 ml/min/1,73 m²

V zlúčenej analýze pacientov (N = 721) s východiskovou eGFR 45 ml/min/1,73 m² až < 60 ml/min/1,73 m² preukázal kanagliflozín klinicky významné zníženie HbA_{1c} v porovnaní s placebo s -0,47 % pre kanagliflozín 100 mg a -0,52 % pre kanagliflozín 300 mg. Pacienti s východiskovou eGFR 45 ml/min/1,73 m² až < 60 ml/min/1,73 m² liečení kanagliflozínom 100 mg a 300 mg vykazovali v porovnaní s placebo priemerné zlepšenia percentuálnej zmeny telesnej hmotnosti -1,8 % a -2,0 %.

Väčšina pacientov s východiskovou eGFR 45 ml/min/1,73 m² až < 60 ml/min/1,73 m² bola na inzulíne a/alebo na sulfonylurey (85 % [614/721]). V súlade s očakávaným vzostupom hypoglykémie, keď sa liek, ktorý nesúvisí s hypoglykémiou, pridáva k inzulínu a/alebo sulfonylurey, bol pozorovaný vzostup epizód/prípadov hypoglykémie, keď sa kanagliflozín pridával k inzulínu a/alebo sulfonylurey (pozri časť 4.8).

Glukóza v plazme nalačno

V štyroch placebo kontrolovaných štúdiách viedla liečba kanagliflozínom v monoterapii alebo v prídavnej liečbe k jednému alebo dvom perorálnym antidiabetikám v porovnaní s placebo k priemerným zmenám FPG (glykémia nalačno) oproti východiskovej hodnote o -1,2 mmol/l až -1,9 mmol/l pre kanagliflozín 100 mg a o -1,9 mmol/l až -2,4 mmol/l pre kanagliflozín 300 mg. Tieto zníženia boli udržané počas celej liečby a k maximu sa priblížili po prvom dni liečby.

Postprandiálna glukóza

Po požití zmiešanej potravy znížil kanagliflozín v monoterapii alebo v prídavnej liečbe k jednému alebo dvom perorálnym antidiabetikám v porovnaní s placebo postprandiálnu glukózu (PPG) oproti východiskovej hodnote o -1,5 mmol/l až -2,7 mmol/l pre kanagliflozín 100 mg a o -2,1 mmol/l až -3,5 mmol/l pre kanagliflozín 300 mg, z dôvodu zníženia koncentrácie glukózy pred jedlom a zníženej odchýlky postprandiálnej glukózy.

Telesná hmotnosť

Kanagliflozín 100 mg a 300 mg ako monoterapia a ako prídavná liečba v dvojkombinácii alebo trojkombinácii viedla po 26 týždňoch v porovnaní s placebo k štatisticky významným zníženiám percenta telesnej hmotnosti. V dvoch 52-týždňových aktívne kontrolovaných štúdiách porovnávajúcich kanagliflozín s glimepiridom a sitagliptínom boli udržané štatisticky významné priemerné zníženia percenta telesnej hmotnosti s kanagliflozínom ako prídavnou liečbou k metformínu -4,2 % pre kanagliflozín 100 mg a -4,7 % pre kanagliflozín 300 mg, v porovnaní s kombináciou glimepiridu a metformínu (1,0 %) a -2,5 % pre kanagliflozín 300 mg v kombinácii s metformínom a sulfonylureou v porovnaní so sitagliptínom v kombinácii s metformínom a sulfonylureou (0,3 %).

U podskupiny pacientov (N = 208) z aktívne kontrolovanej štúdie s dvojkombináciou s metformínom, ktorá podstúpila denzitometrické vyšetrenie (DXA) a počítačovú tomografiu (CT) brucha na zhodnotenie stavby tela, sa pri podávaní kanagliflozínu preukázal približne dvojtretinový úbytok telesnej hmotnosti z dôvodu úbytku tuku s podobným úbytkom viscerálneho a abdominálneho tuku. 211 pacientov z klinickej štúdie u starších pacientov sa zúčastnilo podštúdie, ktorá hodnotila stavbu tela použitím DXA. Preukázalo sa, že približne dve tretiny straty telesnej hmotnosti súvisiace

s kanagliflozínom v porovnaní s placebom boli spôsobené úbytkom tuku. Nedošlo k významným zmenám v kostnej denzite trabekulárnych a kortikálnych oblastí.

Kardiovaskulárna bezpečnosť

Bola vykonaná predbežná vopred špecifikovaná metaanalýza hodnotiaca závažné kardiovaskulárne príhody v klinických štúdiách fázy 2 a 3 u 9 632 pacientov s diabetom typu 2, vrátane 4 327 pacientov (44,9 %) s kardiovaskulárnym ochorením alebo s vysokým rizikom kardiovaskulárneho ochorenia, ktorí sa zúčastňujú prebiehajúcej kardiovaskulárnej štúdie. Hazard ratio pre kombinovaný primárny cieľ (čas do kardiovaskulárneho úmrtia, nefatálna mozgová príhoda, nefatálny infarkt myokardu a nestabilná angína vyžadujúca hospitalizáciu) pre kanagliflozín (zlúčenie oboch dávok) v porovnaní s kombináciou aktívneho komparátora a placebo bol 0,91 (95 % CI: 0,68; 1,22); čo znamená, že sa nepreukázalo zvýšené kardiovaskulárne riziko pri užívaní kanagliflozínu v porovnaní s komparátormi. Hazard ratio pre 100 mg a 300 mg dávku bolo podobné.

Tlak krvi

V placebom kontrolovaných štúdiách viedla liečba kanagliflozínom 100 mg a 300 mg k priemernému zníženiu systolického tlaku krvi o -3,9 mmHg a -5,3 mmHg v porovnaní s placebom (-0,1 mmHg) a menšiemu vplyvu na diastolický tlak krvi s priemernou zmenou o -2,1 mmHg pre kanagliflozín 100 mg a -2,5 mmHg pre kanagliflozín 300 mg v porovnaní s placebom (-0,3 mmHg). Nedošlo k zjavnému vplyvu na rytmus srdca.

Pacienti s východiskovou HbA_{1c} > 10 % až ≤ 12 %

Podštúdia u pacientov s východiskovou HbA_{1c} > 10 % až ≤ 12 % liečených kanagliflozínom v monoterapii mala za následok zníženie HbA_{1c} (neupravené placebom) oproti východiskovej hodnote o -2,13 % pre kanagliflozín 100 mg a -2,56 % pre kanagliflozín 300 mg.

Pediatická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s kanagliflozínom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatickej populácie v diabete typu 2 (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetiky kanagliflozínu u zdravých dobrovoľníkov a pacientov s diabetom typu 2 sú v podstate rovnaké. Po podaní jednorazovej 100 mg a 300 mg dávky zdravým dobrovoľníkom bol kanagliflozín rýchlo absorbovaný, s maximálnou koncentráciou v plazme (medián T_{max}) po 1 až 2 hodinách od užitia dávky. Plazmatická C_{max} a AUC kanagliflozínu sa zvyšovali úmerne k dávke od 50 mg do 300 mg. Zjavný terminálny polčas (t_{1/2}) (vyjadrený ako priemer ± štandardná odchýlka) bol 10,6 ± 2,13 hodiny pre 100 mg dávku a 13,1 ± 3,28 hodiny pre 300 mg dávku. Rovnovážny stav bol dosiahnutý po 4 až 5 dňoch podávania 100 mg a 300 mg kanagliflozínu jedenkrát denne. Kanagliflozín nevykazuje farmakokinetiku závislú na čase a po opakovanom podaní 100 mg a 300 mg dávok sa hromadí v plazme až do 36 %.

Absorpcia

Priemerná absolútna biologická dostupnosť po podaní perorálneho kanagliflozínu je približne 65 %. Súčasné podanie jedla s vysokým obsahom tuku s kanagliflozínom nemalo žiadny vplyv na farmakokinetiku kanagliflozínu; preto sa Invokana môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Na základe potenciálneho zníženia odchýlok postprandiálnej glukózy v plazme z dôvodu oddialenej absorpcie glukózy v čreve sa však odporúča, aby sa Invokana užívala pred prvým jedlom dňa (pozri časti 4.2 a 5.1).

Distribúcia

Priemerný distribučný objem kanagliflozínu v rovnovážnom stave po jednorazovej intravenózne infúzii zdravým dobrovoľníkom bol 119 litrov, čo naznačuje rozsiahlu distribúciu do tkaniva. Kanagliflozín sa vysoko viaže na bielkoviny v plazme (99 %), predovšetkým na albumín. Väzba na

bielkoviny nie je závislá na koncentrácii kanagliflozínu v plazme. Väzba na bielkoviny sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene významne nemení.

Biotransformácia

Hlavnou metabolickou cestou kanagliflozínu je *O*-glukuronidácia; kanagliflozín je glukuronidovaný najmä UGT1A9 a UGT2B4 na dva inaktívne *O*-glukuronidové metabolity. Metabolizmus kanagliflozínu (oxidatívny) sprostredkovaný CYP3A4 je u ľudí minimálny (približne 7 %).

V štúdiách *in vitro*, kanagliflozín pri vyšších než terapeutických koncentráciách neinhiboval cytochróm P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 alebo CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ani neindukoval CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4. *In vivo* nebol pozorovaný žiadny klinicky významný účinok na CYP3A4 (pozri časť 4.5).

Eliminácia

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky [¹⁴C]kanagliflozínu zdravým dobrovoľníkom, sa 41,5 %, 7,0 %, a 3,2 % podanej rádioaktívnej dávky objavilo v stolici ako kanagliflozín, hydroxylovaný metabolit, resp. *O*-glukuronidový metabolit. Enterohepatálna cirkulácia kanagliflozínu bola zanedbateľná.

Približne 33 % podanej rádioaktívnej dávky sa vylúčilo močom, najmä ako *O*-glukuronidové metabolity (30,5 %). Menej ako 1 % dávky sa vylúčilo močom ako nezmenený kanagliflozín. Renálny klírens kanagliflozínu 100 mg a 300 mg dávky sa pohyboval v rozpätí 1,30 ml/min až 1,55 ml/min.

Kanagliflozín je látka s nízkym klírensom, s priemerným systémovým klírensom po intravenóznom podaní zdravým dobrovoľníkom 192 ml/min.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Otvorená štúdia s jednorazovou dávkou hodnotila farmakokinetiku 200 mg dávky kanagliflozínu u pacientov s rôznymi stupňami poruchy funkcie pečene (klasifikované pomocou CrCl na základe rovnice podľa Cockrofta a Gaulta) v porovnaní so zdravými jedincami. Štúdia zahŕňala 8 jedincov s normálnou funkciou obličiek (CrCl ≥ 80 ml/min), 8 pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek (CrCl 50 ml/min až < 80 ml/min), 8 pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl 30 ml/min až < 50 ml/min) a 8 pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl < 30 ml/min), ako aj 8 pacientov na dialýze s ochorením obličiek v koncovom štádiu.

C_{max} kanagliflozínu bola mierne zvýšená o 13 %, 29 % a 29 % u pacientov s ľahkou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek, ale nie u pacientov na dialýze. V porovnaní so zdravými jedincami bola plazmatická AUC kanagliflozínu zvýšená približne o 17 %, 63 % a 50 % u pacientov s ľahkou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek, ale u pacientov s ochorením obličiek v koncovom štádiu bola podobná ako u zdravých jedincov.

Kanagliflozín bol v zanedbateľnom množstve odstránený dialýzou.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

V porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene boli pomery geometrických priemerov C_{max} a AUC_{∞} kanagliflozínu po jednorazovom podaní 300 mg dávky kanagliflozínu 107 % a 110 % u pacientov s Childovou-Pughovou triedou A (ľahká porucha funkcie pečene) a 96 % a 111 % u pacientov s Childovou-Pughovou triedou B (stredne ťažká porucha funkcie pečene).

Tieto rozdiely sa nepovažujú za klinicky významné. U pacientov s Childovou-Pughovou triedou C (ťažká porucha funkcie pečene) nie sú klinické skúsenosti.

Starší ľudia (vo veku ≥ 65 rokov)

Na základe analýzy farmakokinetiky v populácii nemal vek klinicky významný vplyv na farmakokinetiku kanagliflozínu (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.8).

Pediatrická populácia

Neuskutočnili sa štúdie, ktoré by charakterizovali farmakokinetiku kanagliflozínu u pediatrických pacientov.

Ďalšie osobitné skupiny pacientov

Farmakogenetika

UGT1A9 aj UGT2B4 podliehajú genetickému polymorfizmu. V zlúčenej analýze klinických údajov sa pozorovalo zväčšenie AUC kanagliflozínu o 26 % u nositeľov UGT1A9*1/*3 a o 18 % u nositeľov UGT2B4*2/*2. Nepredpokladá sa, že sú tieto zvýšenia expozície kanagliflozínu klinicky významné. Vplyv toho, že je niekto homozygot (UGT1A9*3/*3, frekvencia < 0,1 %) je pravdepodobne výraznejší, ale neskúmal sa.

Na základe analýzy farmakokinetiky v populácii nemali pohlavie, rasa/etnikum alebo index telesnej hmotnosti žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku kanagliflozínu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Kanagliflozín nevykazoval žiadne účinky na fertilitu a skorý embryonálny vývoj u potkanov pri expozíciách až do 19-násobku expozície u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí (MRHD).

V štúdiu sledujúcej embryo-fetálny vývin potkanov sa pozorovala oneskorená osifikácia metatarzálnych kostí pri systémových expozíciách 73-násobne a 19-násobne vyšších ako sú klinické expozície pri 100 mg a 300 mg dávkach. Nie je známe, či sa môže oneskorená osifikácia pripísať účinku kanagliflozínu na vápnikovú homeostázu pozorovanú u dospelých potkanov. Oneskorené osifikácie sa tiež pozorovali pre kombináciu kanagliflozínu a metformínu, ktoré boli výraznejšie ako pre samotný metformín pri expozíciách kanagliflozínu 43-násobne a 12-násobne vyšších ako sú klinické expozície pri 100 mg a 300 mg dávkach.

V pre- a postnatálnej vývojovej štúdiu, kanagliflozín podávaný samiciam potkanov od 6. dňa gestácie do 20. dňa laktácie viedol k zníženiu telesnej hmotnosti u samčích i samičích potomkov pri dávkach toxických pre matku > 30 mg/kg/deň (expozície ≥ 5,9 násobok expozície kanagliflozínu u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí [MRHD]). Toxicita u matky bola obmedzená na zníženie prírastku telesnej hmotnosti.

Štúdia, v ktorej sa kanagliflozín podával mladým potkanom od 1. do 90. dňa po narodení, nepreukázala zvýšenú citlivosť v porovnaní s účinkami pozorovanými u dospelých potkanov. Zaznamenala sa však dilatácia obličkovej panvičky s najvyššou dávkou bez účinkov (NOEL, z angl. No Observed Effect Level) pri expozíciách 2,4-násobku a 0,6-násobku klinických expozícií 100 mg a 300 mg dávkam, a neboli úplne reverzibilné počas približne 1 mesiac trvajúceho obdobia rekonvalescencie. Pretrvávajúce renálne nálezy u mladých potkanov možno s najväčšou pravdepodobnosťou pripísať zníženej schopnosti vyvíjajúcej sa obličky potkana vyrovnáť sa so zvýšeným objemom moču vyvolaným kanagliflozínom, pretože funkčné dozrievanie obličiek pretrváva u potkanov až do 6 týždňa ich veku.

V 2-ročnej štúdiu s dávkami 10, 30 a 100 mg/kg nezvyšoval kanagliflozín incidenciu nádorov u samcov a samíc myší. Najvyššia dávka 100 mg/kg zodpovedala až 14 násobku klinickej dávky 300 mg, na základe expozície AUC. Kanagliflozín zvyšoval incidenciu testikulárných tumorov Leydigových buniek u samcov potkanov pri všetkých skúšaných dávkach (10, 30 a 100 mg/kg); najnižšia dávka 10 mg/kg je približne 1,5 násobok klinickej dávky 300 mg, na základe expozície AUC. Vyššie dávky kanagliflozínu (100 mg/kg) u samcov a samíc potkanov zvýšili incidenciu

feochromocytómov a tumorov renálnych tubulov. Na základe expozície AUC, najvyššia hladina, pri ktorej nebol pozorovaný nežiaduci účinok (NOEL) pri 30 mg/kg/deň pre feochromocytómy a tumory renálnych tubulov je približne 4,5 násobok expozície pri dennej klinickej dávke 300 mg. Na základe predklinických a klinických mechanistických štúdií sa tumory Leydigových buniek, tumory renálnych tubulov a feochromocytómy považujú za špecifické pre potkany. Kanagliflozínom navodené tumory renálnych tubulov a feochromocytómy u potkanov sa zdajú byť spôsobené malabsorpciou karbohydrátov ako dôsledok inhibičnej aktivity SGLT1 kanagliflozínu v čreve potkanov; mechanistické klinické štúdie nepreukázali malabsorpciu uhlíkovodíkov u ľudí pri dávkach kanagliflozínu až do 2-násobku maximálnej odporúčanej klinickej dávky. Tumory Leydigových buniek súvisia so zvýšením luteinizačného hormónu (LH), čo je známy mechanizmus tvorby tumorov Leydigových buniek u potkanov. V 12-týždňovej klinickej štúdii sa u mužov liečených kanagliflozínom nestimulovaný LH nezvyšoval.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Bezvodá laktóza
Mikrokryštalická celulóza
Hyprolóza
Sodná soľ kroskarmelózy
Magnéziumstearát

Filmotvorný obal

Polyvinyl alkohol
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 3350
Mastenec

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Polyvinylchlorid/alumínium (PVC/Alu) blister perforovaný po jednej dávke.
Veľkosti balenia 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 a 100 x 1 filmom obalená tableta.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/884/005 (10 tabliet)
EU/1/13/884/006 (30 tabliet)
EU/1/13/884/007 (90 tabliet)
EU/1/13/884/008 (100 tabliet)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. november 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Janssen Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele
04100 Latina
Taliansko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov po registrácii. Držiteľ rozhodnutia o registrácii následne predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Invokana 100 mg filmom obalené tablety
Invokana 300 mg filmom obalené tablety
kanagliflozín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje kanagliflozín hemihydrát, čo zodpovedá 100 mg kanagliflozínu.

Jedna filmom obalená tableta obsahuje kanagliflozín hemihydrát, čo zodpovedá 300 mg kanagliflozínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

10 x 1 filmom obalená tableta

30 x 1 filmom obalená tableta

90 x 1 filmom obalená tableta

100 x 1 filmom obalená tableta

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Vnútorne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/884/001 (100 mg - 10 tabliet)
EU/1/13/884/002 (100 mg - 30 tabliet)
EU/1/13/884/003 (100 mg - 90 tabliet)
EU/1/13/884/004 (100 mg - 100 tabliet)
EU/1/13/884/005 (300 mg - 10 tabliet)
EU/1/13/884/006 (300 mg - 30 tabliet)
EU/1/13/884/007 (300 mg - 90 tabliet)
EU/1/13/884/008 (300 mg - 100 tabliet)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

invokana 100 mg
invokana 300 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Invokana 100 mg tablety
Invokana 300 mg tablety
kanagliflozín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Invokana 100 mg filmom obalené tablety Invokana 300 mg filmom obalené tablety kanagliflozín

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Invokana a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Invokanu
3. Ako užívať Invokanu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Invokanu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Invokana a na čo sa používa

Invokana obsahuje liečivo kanagliflozín, ktoré patrí do skupiny liekov nazývaných „antidiabetiká.“

„Antidiabetiká“ sú lieky používané u dospelých na liečbu cukrovky typu 2.

Tento liek zvyšuje množstvo cukru odstráneného z vášho tela močom. To znižuje množstvo cukru vo vašej krvi.

Invokana sa môže užívať samotná alebo spolu s inými liekmi na liečbu vašej cukrovky typu 2 (napríklad metformín, inzulín, inhibítor DPP-4 [ako sitagliptín, saxagliptín alebo linagliptín], sulfonylurea [ako glimepirid alebo glipizid] alebo pioglitazón), ktoré znižujú hladinu cukru v krvi. Pravdepodobne už užívate jeden alebo viaceré z týchto liekov na liečbu cukrovky typu 2.

Rovnako je dôležité, aby ste dodržiavali odporúčania týkajúce sa diéty a cvičenia dané vašim lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Čo je cukrovka typu 2?

Cukrovka typu 2 je stav, keď vaše telo nevytvára dostatočné množstvo inzulínu a inzulín, ktorý vaše telo vytvára, neúčinkuje tak dobre, ako má. Vaše telo tiež môže vytvárať prílišné množstvo cukru. V tomto prípade sa cukor (glukóza) hromadí v krvi. Môže to viesť k závažným zdravotným stavom ako ochorenie srdca, ochorenie obličiek, slepota a amputácia.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Invokanu

Neužívajte Invokanu

- ak ste alergický na kanagliflozín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať tento liek a počas liečby, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ohľadom toho, čo môžete urobiť, aby ste predišli dehydratácii
- ak máte cukrovku typu 1 (vaše telo nevytvára žiadny inzulín). Invokana sa nemá používať na liečbu tohto ochorenia.
- ak zaznamenáte rýchle chudnutie, nevoľnosť alebo vracanie, bolesti brucha, nadmerný smäd, rýchle a hlboké dýchanie, zmätenosť, nezvyčajnú ospalosť alebo únavu, sladkú vôňu vo vašom dychu, sladkú alebo kovovú chuť v ústach alebo iný zápach vášho moču alebo potu, ihneď kontaktujte lekára alebo vyhľadajte najbližšiu nemocnicu. Tieto príznaky môžu byť prejavom „diabetickej ketoacidózy“ – problému, ktorý môžete dostať pri cukrovke z dôvodu zvýšených hladín „ketónových látok“ vo vašom moči alebo v krvi, čo sa zistí pri vyšetreniach. Riziko vzniku diabetickej ketoacidózy môže byť zvýšené pri dlhodobom hladovaní, nadmernom požívaní alkoholu, dehydratácii (strate vody z tela), pri náhlom znížení dávky inzulínu alebo zvýšenej potrebe inzulínu kvôli závažnej operácii alebo pri závažnom ochorení.
- ak máte diabeticnú ketoacidózu (komplikácia cukrovky s vysokou hladinou cukru v krvi, náhlou stratou telesnej hmotnosti, žalúdočnou nevoľnosťou alebo vracaním). Invokana sa nemá používať na liečbu tohto ochorenia.
- ak máte závažné problémy s obličkami alebo ste na dialýze.
- ak máte závažné problémy s pečeňou.
- ak ste niekedy mali závažné ochorenie srdca alebo ste mali mozgovú porážku.
- ak užívate lieky na zníženie krvného tlaku (antihypertenzíva) alebo ste niekedy mali nízky krvný tlak (hypotenzia). Viac informácií sa uvádza nižšie v časti „Iné lieky a Invokana“.

Ak sa vás týka niečo z vyššie uvedeného (alebo si nie ste istý), porozprávajte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete užívať tento liek.

Funkcia obličiek

Predtým, ako začnete užívať tento liek a kým ho budete užívať, vám budú kontrolovať vaše obličky použitím krvného testu.

Glukóza v moči

Vzhľadom na to, ako tento liek účinkuje, bude počas užívania tohto lieku test vášho moču pozitívny na cukor (glukózu).

Deti a dospelí

Invokana sa neodporúča deťom a dospelým mladším ako 18 rokov.

Iné lieky a Invokana

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, pretože tento liek môže ovplyvniť spôsob, akým iné lieky účinkujú. Niektoré iné lieky môžu tiež ovplyvniť účinkovanie tohto lieku.

Svojmu lekárovi obzvlášť povedzte, ak používate niektorý z nasledujúcich liekov:

- iné antidiabetiká - buď inzulín alebo sulfonylureu (ako glimepirid alebo glipizid) – váš lekár môže znížiť vašu dávku, aby zabránil prílišnému zníženiu hladiny cukru vo vašej krvi (hypoglykémia)
- lieky používané na zníženie tlaku krvi (antihypertenzíva), vrátane diuretík (lieky používané na zníženie vysokých hladín vody v tele, tiež známe ako močopudné lieky), pretože aj tento liek môže znížiť tlak krvi znížením vysokej hladiny vody v tele. Možné znaky straty prílišného množstva tekutín z tela sú uvedené v úvode časti 4 „Možné vedľajšie účinky“.

- ľubovník bodkovaný (rastlinný liek na liečbu depresie)
- karbamazepín, fenytoín alebo fenobarbital (lieky používané na kontrolu záchvatov)
- efavirenz alebo ritonavir (liek používaný na liečbu infekcie HIV)
- rifampicín (antibiotikum používané na liečbu tuberkulózy)
- cholestyramín (liek používaný na zníženie hladiny cholesterolu v krvi). Pozri 3. Časť „Užívanie tohto lieku“.
- digoxín alebo digitoxín (liek používaný na niektoré problémy so srdcom). Ak užívate liek Invokana, môže byť potrebné sledovanie hladiny digoxínu alebo digitoxínu vo vašej krvi.
- dabigatran (liek na zriedenie krvi, ktorý znižuje riziko tvorby krvných zrazenín).

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete alebo budete pokračovať v užívaní tohto lieku. Invokana sa nemá užívať počas tehotenstva. Porozprávajte sa so svojím lekárom o najlepšom spôsobe ukončenia liečby Invokanou a kontroly cukru vo vašej krvi, hneď ako sa dozviete, že ste tehotná.

Ak dojčíte, nemali by ste užívať tento liek. Porozprávajte sa so svojím lekárom, či ukončiť užívanie tohto lieku alebo či ukončiť dojčenie.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Invokana nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá, jazdiť na bicykli a používať nástroje alebo obsluhovať stroje. Bolo však hlásené točenie hlavy alebo závrat, čo môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo používať stroje.

Užívanie Invokany s inými liekmi na cukrovku nazývanými sulfonylurea (napríklad glimepirid alebo glipizid) alebo inzulínom môže zvýšiť riziko nízkej hladiny cukru v krvi (hypoglykémia). Príznaky zahŕňajú neostré videnie, brnenie pier, trasenie, potenie, bledosť, zmenu nálady alebo pocit úzkosti alebo zmätenosti. Môže to ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá, jazdiť na bicykli a používať akékoľvek nástroje alebo stroje. Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás objaví akýkoľvek príznak nízkej hladiny cukru v krvi.

Invokana obsahuje laktózu

Ak vám lekár povedal, že neznášate niektoré druhy cukrov, poraďte sa so svojím lekárom ešte pred začiatkom liečby.

3. Ako užívať Invokanu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Koľko lieku užiť

- Úvodná dávka Invokany je jedna 100 mg tableta každý deň. Váš lekár rozhodne, či sa vaša dávka zvýši na 300 mg.
- Váš lekár môže obmedziť vašu dávku na 100 mg, ak máte problémy s obličkami.
- Váš lekár vám predpíše takú silu lieku, ktorá je pre vás vhodná.

Užívanie tohto lieku

- Tabletu prehltnite celú a zapite polovicou pohára vody.
- Tabletu môžete užiť s jedlom alebo bez jedla. Najlepšie je, ak užijete svoju tabletu pred prvým jedlom dňa.
- Snažte sa tabletu užiť každý deň v rovnakom čase. Pomôže vám to zapamätať si užívanie tablety.

- Ak vám lekár predpísal kanagliflozín spolu s niektorým sekvestrantom žlčových kyselín, ako napríklad cholestyramín (lieky na zníženie cholesterolu), kanagliflozín užívajte minimálne 1 hodinu pred alebo 4 až 6 hodín po užití sekvestrantu žlčových kyselín.

Lekár vám môže predpísať Invokanu spolu s inými antidiabetikami. Vždy užívajte všetky lieky tak, ako vám povedal váš lekár, aby ste dosiahli najlepšie účinky na vaše zdravie.

Diéta a cvičenie

Pre kontrolu svojej cukrovky sa budete musieť naďalej riadiť odporúčaniami svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry ohľadom diéty a cvičenia. Obzvlášť, ak držíte diétu na kontrolu hmotnosti u diabetikov, pokračujte v nej, kým užívate tento liek.

Ak užijete viac Invokany, ako máte

Ak užijete tohto lieku viac, ako máte, ihneď vyhľadajte svojho lekára.

Ak zabudnete užiť Invokanu

- Ak zabudnete užiť dávku, užite ju hneď ako si spomeniete. Ak je však takmer čas na ďalšiu dávku, vynechanú dávku preskočte.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku (dve dávky v ten istý deň), aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Invokanu

Ak prestanete užívať tento liek, hladina cukru vo vašej krvi sa môže zvýšiť. Neprestávajte užívať tento liek skôr, ako by ste sa o tom porozprávali so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Prestaňte užívať Invokanu a ihneď vyhľadajte lekára, ak máte niektorý z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov:

Dehydratácia (menej časté, môže postihnúť menej ako 1 zo 100 ľudí)

- strata príliš veľkého množstva tekutín z vášho tela (dehydratácia). Vyskytuje sa častejšie u starších ľudí (vo veku ≥ 75 rokov), ľudí s ťažkosťami obličiek a u ľudí užívajúcich močopudné lieky (diuretiká).
 - Možné príznaky dehydratácie sú:
 - pocit malátnosti alebo závrat
 - strata vedomia (odpadnutie) alebo pocit závratu alebo omdletie, keď sa postavíte
 - veľmi suché alebo lepkavé ústa, pocit veľkého smädu
 - pocit veľkej slabosti alebo únavy
 - vylučovanie malého množstva alebo žiadneho moču
 - rýchly tlkot srdca.

Ak sa u vás prejaví niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, ihneď kontaktujte lekára alebo vyhľadajte najbližšiu nemocnicu:

Diabetická ketoacidóza (zriedkavé, môže postihnúť menej ako 1 z 1 000 ľudí)

Prejavmi diabetickej ketoacidózy sú (pozri tiež časť 2 Upozornenia a opatrenia):

- zvýšené hladiny „ketónových látok“ vo vašom moči alebo v krvi
- rýchle chudnutie
- nevoľnosť alebo vracanie
- bolesti brucha
- nadmerný smäd
- rýchle a hlboké dýchanie
- zmätenosť

- nezvyčajná ospalosť alebo únava
- sladký zápach z úst, sladká či kovová chuť v ústach alebo nezvyčajný zápach vášho moču alebo potu.

Tieto príznaky sa môžu vyskytnúť bez ohľadu na hladinu glukózy v krvi. Váš lekár môže rozhodnúť o dočasnom alebo trvalom ukončení liečby Invokanou.

Povedzte svojmu lekárovi, ak máte niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:

Hypoglykémia (veľmi časté, môže postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí)

- nízka hladina cukru v krvi (hypoglykémia) – keď sa tento liek užíva s inzulínom alebo sulfonylureou (napríklad glimepirid alebo glipizid).
Možné príznaky nízkej hladiny cukru sú:
 - neostré videnie
 - brnenie pier
 - triaška, potenie, bledosť
 - zmena nálady alebo pocit úzkosti alebo zmätenosti.

Váš lekár vám povie, ako liečiť nízku hladinu cukru v krvi a čo robiť, ak máte niektorý z vyššie uvedených príznakov.

Ďalšie vedľajšie účinky:

Veľmi časté

- vaginálna kvasinková infekcia.

Časté (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 ľudí)

- vyrážka alebo začervenanie penisu alebo predkožky (kvasinková infekcia)
- infekcie močových ciest
- zmeny v močení (vrátane častejšieho močenia alebo väčšieho množstva vylučovaného moču, urgentná potreba močenia, potreba močenia v noci)
- zápcha
- pocit smädu
- nutkanie na vracanie
- krvné testy môžu odhaliť zmeny v hladinách tuku v krvi (cholesterol) a nárast množstva červených krviniek vo vašej krvi (hematokrit).

Menej časté

- vyrážka alebo červená koža, ktorá môže svrbieť a môže obsahovať hrbolčeky, mokravú tekutinu alebo pľuzgiere.
- žihľavka
- krvné testy môžu odhaliť zmeny súvisiace s fungovaním obličiek (kreatinín alebo urea) alebo s draslíkom
- krvné testy môžu odhaliť zvýšenie hladiny fosfátov v krvi
- zlomenina kosti
- zlyhanie obličiek (najmä ako dôsledok úbytku príliš veľkého množstva tekutiny z tela).

Neznáme

- závažná alergická reakcia (môže zahŕňať opuch tváre, pier, úst, jazyka alebo hrdla, čo môže viesť k problémom s dýchaním alebo prehltním).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Invokanu

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a škatuli po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nepoužívajte tento liek, ak je obal poškodený alebo nesie známky akejkoľvek neoprávnenej manipulácie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Invokana obsahuje

- Liečivo je kanagliflozín.
 - Jedna tableta obsahuje 100 mg alebo 300 mg kanagliflozínu.
- Ďalšie zložky sú:
 - jadro tablety: sodná soľ kroskarmelózy, hyprolóza, bezvodá laktóza, magnéziumstearát a mikrokryštalická celulóza
 - obal tablety: makrogol (3350), polyvinyl alkohol, mastenec a oxid titaničitý (E171). 100 mg tablety obsahujú tiež žltý oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Invokana a obsah balenia

- Invokana 100 mg filmom obalené tablety (tablety) sú žlté, kapsulovitého tvaru, 11 mm dlhé s „CFZ” na jednej strane a „100” na druhej strane.
- Invokana 300 mg filmom obalené tablety (tablety) sú biele, kapsulovitého tvaru, 17 mm dlhé s „CFZ“ na jednej strane a „300“ na druhej strane.

Invokana je dostupná v PVC/Alu blistroch perforovaných po jednej dávke. Dostupné sú balenia s veľkosťou 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 alebo 100 x 1 tableta.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko

Výrobca

Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen
04100 Borgo San Michele
Latina
Taliansko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Hammerbakken 19
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137 955-955

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Eesti filiaal
Lõõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France

Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Nagyenyed u. 8-14
H-Budapest, 1123
Tel.: +36 1 884 2858

Malta

AM MANGION LTD.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Hal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Norge

Janssen-Cilag AS
Postboks 144
NO-1325-Lysaker
Tlf: +47 24 12 65 00

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hżdecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićeve 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Ireland

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
United Kingdom
Tel: +44 1 494 567 444

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

România

Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp A2, Etaj 5
013714 București, ROMÂNIA
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Slovenská republika

Johnson & Johnson s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 7073
SE-192 07 Sollentuna
Tel: +46 8 626 50 00

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v {mesiac RRRR}.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.