

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Invokana 100 mg potahované tablety

Invokana 300 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Invokana 100 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje canagliflozinum 100 mg ve formě canagliflozinum hemihydricum.

*Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem*

Jedna tableta obsahuje 39,2 mg laktosy.

Invokana 300 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje canagliflozinum 300 mg ve formě canagliflozinum hemihydricum.

*Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem*

Jedna tableta obsahuje 117,78 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Invokana 100 mg potahované tablety

Tableta je žlutá ve tvaru tobolky, o délce asi 11 mm, s okamžitým uvolňováním, potahovaná s označením „CFZ“ na jedné straně a „100“ na druhé straně.

Invokana 300 mg potahované tablety

Tableta je bílá ve tvaru tobolky, o délce asi 17 mm, s okamžitým uvolňováním, potahovaná s označením „CFZ“ na jedné straně a „300“ na druhé straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Invokana je indikována k léčbě dospělých ve věku od 18 let s diabetes mellitus typu 2 ke zlepšení kontroly glykemie jako:

#### Monoterapie

V případech, že pouze dieta a cvičení neposkytují adekvátní kontrolu glykemie u pacientů, pro které užívání metforminu není vhodné vzhledem k nesnášenlivosti nebo kontraindikacím.

#### Přídavná léčba

V kombinaci s dalšími antidiabetiky včetně inzulínu, pokud tyto spolu s dietou a cvičením neposkytují adekvátní kontrolu glykemie (dostupné údaje o různých kombinacích viz body 4.4, 4.5 a 5.1).

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

Doporučená počáteční dávka kanagliflozinu je 100 mg jednou denně. U pacientů tolerujících dávku 100 mg kanagliflozinu jednou denně, kteří mají  $eGFR \geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo  $CrCl \geq 60$  ml/min a je u nich třeba přísnější kontrola glykemie, lze zvýšit perorální dávku kanagliflozinu na 300 mg jednou denně (viz níže a bod 4.4).

Opatrnost je třeba při zvýšení dávky u pacientů ve věku  $\geq 75$  let, u pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním anebo u jiných pacientů, pro které úvodní diuréza indukovaná kanagliflozinem představuje riziko (viz bod 4.4). U pacientů s prokázanou objemovou deplecí se před zahájením léčby kanagliflozinem doporučuje korekce tohoto stavu (viz bod 4.4).

Používá-li se kanagliflozin jako přídatná léčba s inzulinem nebo inzulinovým sekretagogem (např. sulfonylureou), lze zvážit nižší dávku inzulinu nebo inzulinového sekretagoga, aby se snížilo riziko hypoglykemie (viz body 4.5 a 4.8).

### Starší pacienti ( $\geq 65$ let)

V úvahu je nutno vzít funkci ledvin a riziko objemové deplece (viz bod 4.4).

### Porucha funkce ledvin

U pacientů s  $eGFR 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> až  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo  $CrCl 60$  ml/min až  $< 90$  ml/min není třeba úprava dávkování.

Léčba kanagliflozinem se nemá zahajovat u pacientů s  $eGFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo  $CrCl < 60$  ml/min. U pacientů tolerujících kanagliflozin jejichž  $eGFR$  klesne trvale pod 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo  $CrCl 60$  ml/min, by měla být dávka kanagliflozinu upravena nebo udržována na 100 mg jednou denně. U pacientů s  $eGFR$  trvale pod 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo  $CrCl$  trvale pod 45 ml/min (viz body 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2) je třeba léčbu kanagliflozinem ukončit.

Kanagliflozin se také nemá používat u pacientů s konečným stadiem onemocnění ledvin (ESRD) nebo u pacientů na dialýze, protože u těchto populací se neočekává žádný přínos (viz body 4.4 a 5.2).

### Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování.

Kanagliflozin nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a jeho používání se u těchto pacientů nedoporučuje (viz bod 5.2).

### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost kanagliflozinu u dětí ve věku do 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

### Způsob podání

#### Perorální podání

Invokana se podává perorálně jednou denně, nejlépe před prvním denním jídlem. Tablety se polykají celé.

Dojde-li k vynechání dávky, je nutno si přípravek vzít, jakmile si pacient vzpomene; tentýž den se však nesmí užít dvojnásobná dávka.

## 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### Obecně

Invokana nebyla studována u pacientů s diabetem typu 1, a proto se u nich nedoporučuje.

Invokana se také nemá používat k léčbě diabetické ketoacidózy, protože v těchto podmínkách není účinná.

##### Porucha funkce ledvin

Účinnost kanagliflozinu je závislá na funkci ledvin a účinnost je snižena u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin a pravděpodobně chybí u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2).

U pacientů s eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo CrCl < 60 ml/min byl hlášen vyšší výskyt nežádoucích účinků spojených s deplecí objemu (např. posturální závrať, ortostatická hypotenze, hypotenze), zejména u dávky 300 mg. Dále byly u těchto pacientů hlášeny zvýšené hladiny draslíku a větší zvýšení kreatininu a močovinnového dusíku v krvi (BUN) v séru (viz bod 4.8).

Z toho důvodu má být dávka kanagliflozinu omezena na 100 mg jednou denně u pacientů s eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo CrCl < 60 ml/min a nesmí se používat u pacientů s eGFR < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo CrCl < 45 ml/min (viz bod 4.2). Kanagliflozin nebyl hodnocen při těžké poruše funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo CrCl < 30 ml/min) ani při konečném stadiu onemocnění ledvin (ESRD).

Doporučuje se následující monitorování funkce ledvin:

- Před zahájením léčby kanagliflozinem a dále minimálně v ročních intervalech (viz body 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2).
- Před zahájením léčby dalšími léčivými přípravky, které mohou snížit funkci ledvin, a dále pravidelně.
- Při funkci ledvin přibližující se středně těžké poruše ledvin alespoň 2x až 4x ročně. Pokud porucha funkce ledvin trvale spadá pod eGFR < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, nebo CrCl < 45 ml/min, je nutno léčbu kanagliflozinem ukončit.

##### Užívání u pacientů s rizikem nežádoucích účinků spojených s objemovou deplecí

Vzhledem k mechanismu účinku kanagliflozin indukuje osmotickou diurézu zvýšením exkrece glukózy močí (UGE = urinary glucose excretion), což může snižovat intravaskulární objem a snižovat krevní tlak (viz bod 5.1). V placebem kontrolovaných klinických studiích s kanagliflozinem byly nežádoucí účinky spojené s objemovou deplecí (např. posturální závrať, ortostatická hypotenze nebo hypotenze) pozorovány častěji u dávky 300 mg a vyskytovaly se častěji v prvních třech měsících léčby (viz bod 4.8).

Opatrnost se vyžaduje u pacientů, u kterých by mohl pokles krevního tlaku vyvolaný kanagliflozinem představovat riziko, např. u pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním, pacientů s eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, pacientů léčených anihypertenzivy s hypotenzí v anamnéze, pacientů užívajících diuretika nebo u starších pacientů (≥ 65 věku) (viz body 4.2 a 4.8).

Během prvních 6 týdnů léčby kanagliflozinem byla většinou pozorována malá průměrná snížení eGFR, z důvodu objemové deplece. U pacientů citlivých k většímu snížení intravaskulárního objemu, jak je popsáno výše, byla někdy pozorována vyšší snížení eGFR (> 30 %), která se postupně zlepšila a zřídka vedla k přerušení léčby kanagliflozinem (viz bod 4.8).

Pacienty je nutno poučit, aby hlásili příznaky deplece objemu. Kanagliflozin není doporučen u pacientů užívajících kličkové diuretika (viz bod 4.5) nebo s deplecí objemu např. kvůli akutnímu onemocnění (jako je například gastrointestinální onemocnění).

U pacientů léčených kanagliflozinem se v případě situací, které mohou vést k objemové depleci (jako např. onemocnění gastrointestinálního traktu), doporučuje pečlivé monitorování stavu objemu (např.

fyzikální vyšetření, měření krevního tlaku, laboratorní testy včetně testů funkce ledvin) a sérových elektrolytů. U pacientů, u kterých vznikne objemová deplece, lze uvážit dočasné přerušení léčby kanagliflozinem, dokud se deplece neupraví. Dojde-li k přerušení podávání, je nutno zvážit častější monitorování glukózy.

#### Diabetická ketoacidóza

U pacientů léčených inhibitory SGLT2, včetně kanagliflozinu, byly hlášeny vzácné případy diabetické ketoacidózy (DKA), a to včetně fatálních a život ohrožujících stavů. V řadě těchto hlášení byly projevy atypické, doprovázené pouze mírně zvýšenou glykemií pod 14 mmol/l (250 mg/dl). Není známo, zda se DKA objeví s větší pravděpodobností u vyšších dávek kanagliflozinu.

Riziko diabetické ketoacidózy musí být zváženo v případě nespecifických příznaků, jako je nauzea, zvracení, nechutenství, bolesti břicha, nadměrná žízeň, ztížené dýchání, zmatenost, neobvyklá únava nebo ospalost. V případě, že se takové příznaky objeví, je nutné pacienty okamžitě vyšetřit na ketoacidózu bez ohledu na hladiny glukosy v krvi.

U pacientů s podezřením na DKA nebo potvrzenou DKA je nutné léčbu inhibitory SGLT2 okamžitě ukončit.

Léčba inhibitory SGLT2 má být přerušena u pacientů, kteří jsou hospitalizováni z důvodu velkého chirurgického výkonu nebo závažného akutního zdravotního stavu. V obou případech lze po stabilizaci stavu pacienta léčbu inhibitory SGLT2 znovu zahájit.

Před zahájením léčby kanagliflozinem je třeba v pacientově anamnéze zvážit faktory s predispozicí k diabetické ketoacidóze.

Mezi pacienty se zvýšeným rizikem DKA patří pacienti s nízkou funkční rezervou beta-buněk (např. pacienti s diabetem 2. typu s nízkou hladinou C-peptidu nebo pacienti s latentním autoimunním diabetem u dospělých (LADA) nebo pacienti s pankreatitidou v anamnéze), pacienti se zdravotními stavy, které vedou k omezenému příjmu potravy nebo těžké dehydrataci, pacienti se sníženými dávkami inzulínu a pacienti, kteří vyžadují vyšší dávky inzulínu z důvodu akutního onemocnění, chirurgického výkonu nebo nadměrné konzumace alkoholu. U těchto pacientů je třeba podávat inhibitory SGLT2 s opatrností.

Pokud nebyl zjištěn a odstraněn jiný zjevný precipitační faktor DKA, obnovení léčby inhibitory SGLT2 se u pacientů, u kterých se během předchozí léčby inhibitory SGLT2 objevila DKA, nedoporučuje.

Bezpečnost a účinnost kanagliflozinu u pacientů s diabetem 1. typu nebyla dosud stanovena a kanagliflozin se nesmí používat k léčbě pacientů s diabetem 1. typu. Omezené údaje z klinických studií naznačují, že DKA se u pacientů s diabetem 1. typu léčených inhibitory SGLT2 vyskytuje s frekvencí „časté“.

#### Zvýšení hematokritu

Během léčby kanagliflozinem bylo pozorováno zvýšení hematokritu (viz bod 4.8), a proto je nutná opatrnost u pacientů s již zvýšeným hematokritem.

#### Starší pacienti (> 65 let)

U starších pacientů může existovat vyšší riziko deplece objemu, mohou být častěji léčeni diuretiky a mít poruchu funkce ledvin. U pacientů ve věku  $\geq 75$  let byl hlášen častější výskyt nežádoucích účinků spojených s deplecí objemu (např. posturální závratí, ortostatické hypotenze, hypotenze). Dále byla u těchto pacientů hlášena větší snížení eGFR (viz body 4.2 a 4.8).

#### Genitální mykotické infekce

V souladu s mechanismem inhibice kotransportéru sodíku a glukózy 2 (SGLT2) se zvýšenou exkrecí glukózy močí byly v klinických studiích hlášeny u žen vulvovaginální kandidóza a u mužů balanitida a balanopostitida (viz bod 4.8). Vyšší pravděpodobnost rozvoje infekce byla u pacientů mužského i

ženského pohlaví s anamnézou genitálních mykotických infekcí. Balanitida a balanopostitida se vyskytly primárně u neobřezaných mužských pacientů. Vzácně byla hlášena fimóza a někdy byla provedena obřízka. Většina genitálních mykotických infekcí byla léčena topickými antimykotiky buď předepsanými lékařem, nebo v rámci samoléčby, zatímco léčba přípravkem Invokana pokračovala.

#### Amputace dolní končetiny

U pacientů s diabetem typu 2 s kardiovaskulárním onemocněním (CVD) nebo vysokým rizikem CVD léčených kanagliflozinem byly v probíhajících dlouhodobých klinických studiích hlášeny případy amputace v oblasti dolní končetiny (především prstu na noze).

Mechanismus vzniku nebyl stanoven, rizikové faktory pro amputaci, jiné než obecné rizikové faktory, nejsou známy. Nicméně je třeba zvážit důsledné monitorování pacientů se zvýšeným rizikem vedoucích k amputaci a poučení pacientů o významu rutinní preventivní péče o nohy a dodržování dostatečné hydratace. Je třeba zvážit ukončení léčby kanagliflozinem u pacientů se vznikem příhod předcházejících amputaci jako je povrchová ulcerace dolní končetiny, infekce, osteomyelitida nebo gangréna.

#### Selhání srdce

Zkušenosti se III. třídou NYHA (New York Heart Association) jsou omezené a v klinických hodnoceních s kanagliflozinem nejsou žádné zkušenosti se IV. třídou NYHA.

#### Laboratorní hodnocení moči

Vzhledem k mechanismu účinku budou mít pacienti užívající kanagliflozin pozitivní test na přítomnost glukózy v moči.

#### Nesnášenlivost laktosy

Tablety obsahují laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy by tento léčivý přípravek neměli užívat.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Farmakodynamické interakce

##### Diuretika

Kanagliflozin může zvýšit účinek diuretik a může zvýšit riziko dehydratace a hypotenze (viz bod 4.4).

##### Inzulin a inzulinová sekretagoga

Inzulin a inzulinová sekretagoga, např. deriváty sulfonylurey mohou způsobit hypoglykemii. Ke snížení rizika hypoglykemie může být vhodná nižší dávka inzulínu nebo inzulinového sekretagoga, pokud jsou používány v kombinaci s kanagliflozinem (viz body 4.2 a 4.8).

#### Farmakokinetické interakce

##### Účinky jiných léčivých přípravků na kanagliflozin

Metabolismus kanagliflozinu probíhá primárně glukuronidovou konjugací zprostředkovanou UDP glukuronosyltransferázou 1A9 (UGT1A9) a 2B4 (UGT2B4). Kanagliflozin je transportovaný P-glykoproteinem (P-gp) a BCRP (breast cancer resistance protein).

Induktory UGT enzymů [jako třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), rifampicin, barbituráty, fenytoin, karbamazepin, ritonavir, efavirenz] mohou vést ke snížení expozice kanagliflozinu.

Po současném podání kanagliflozinu s rifampicinem (induktorem různých aktivních transportérů a enzymů metabolizujících léčiva), byla pozorována 51% snížení systémové expozice kanagliflozinu (AUC) a 28% snížení vrcholových koncentrací ( $C_{max}$ ). Tato snížení expozice kanagliflozinu mohou snižovat účinnost.

Je-li nutno spolu s kanagliflozinem podávat induktory těchto UGT a transportních bílkovin, je pro zhodnocení odpovědi na kanagliflozin vhodné monitorování kontroly glykemie. V případě, že se induktor těchto UGT enzymů musí podávat spolu s kanagliflozinem, je možno zvážit zvýšení dávky na 300 mg jednou denně, pokud pacienti v současnosti tolerují dávku 100 mg jednou denně, mají

eGFR  $\geq$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo CrCl  $\geq$  60 ml/min a vyžadují dodatečnou kontrolu glykemie. U pacientů s eGFR 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> až < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo CrCl 45 ml/min až < 60 ml/min užívajících 100 mg kanagliflozinu, kteří jsou souběžně léčeni induktorem UGT enzymu, a u kterých je třeba doplňková kontrola glykemie, je třeba zvážit jinou antidiabetickou léčbu (viz bod 4.2 a 4.4).

Cholestyramin může potenciálně snižovat expozici kanagliflozinu. Dávka kanagliflozinu se má užívat minimálně 1 hodinu před anebo 4 - 6 hodin po podání sekvestrantu žlučových kyselin k minimalizaci možné interference s jejich absorpcí.

Ve studiích interakcí nebyla farmakokinetika kanagliflozinu ovlivněna metforminem, hydrochlorothiazidem, perorální antikoncepcí (ethinylestradiol a levonorgestrel), cyklosporinem a/nebo probenecidem.

#### Vliv kanagliflozinu na jiné léčivé přípravky

*Digoxin:* Kombinace kanagliflozinu 300 mg jednou denně po dobu 7 dní s jednotlivou dávkou digoxinu 0,5 mg následovanou 0,25 mg denně po 6 dní vedla k 20% vzestupu AUC a 36% vzestupu C<sub>max</sub> digoxinu, pravděpodobně vzhledem k inhibici P-gp. Bylo pozorováno, že kanagliflozin inhiboval P-gp *in vitro*. Pacienty užívající digoxin nebo jiné srdeční glykosidy (např. digitoxin) je nutno příslušně monitorovat.

*Dabigatran:* Účinek souběžného podávání kanagliflozinu (slabý inhibitor P-gp) na dabigatran etexilát (substrát P-gp) nebyl zkoumán. Vzhledem k tomu, že v přítomnosti kanagliflozinu mohou být zvýšené koncentrace dabigatranu, je potřebné monitorování (pátrání po známkách krvácení nebo anemie), pokud je dabigatran užíván souběžně s kanagliflozinem.

*Simvastatin:* Kombinace kanagliflozinu 300 mg jednou denně po dobu 6 dní s jednotlivou dávkou simvastatinu (substrátu CYP3A4) 40 mg vedla k 12% vzestupu AUC a 9% vzestupu C<sub>max</sub> simvastatinu a 18% vzestupu AUC a 26% vzestupu C<sub>max</sub> kyseliny simvastatinové. Zvýšení expozic simvastatinu a kyseliny simvastatinové nejsou považována za klinicky relevantní.

Inhibici BCRP kanagliflozinu nelze na střevní úrovni vyloučit a může proto dojít ke zvýšení expozice léčivých přípravků transportovaných pomocí BCRP, např. některé statiny jako rosuvastatin a některé léčivé přípravky k léčbě nádorových onemocnění.

Ve studiích interakcí u zdravých dobrovolníků neměl kanagliflozin v rovnovážném stavu klinicky významný účinek na farmakokinetiku metforminu, perorální antikoncepce (ethinylestradiolu a levonorgestrelu), glibenklamidu, paracetamolu, hydrochlorothiazidu nebo warfarinu.

#### Interference s testy na přítomnost léků/laboratorními testy

##### 1,5-AG test

Zvýšené vylučování glukózy močí způsobené přípravkem Invokana může falešně snížit hladiny 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG) a učinit měření 1,5-AG nevěrohodným při hodnocení kontroly glykemie. Proto by test 1,5-AG neměl být použit pro hodnocení kontroly glykemie u pacientů léčených kanagliflozinem. Pro další informace může být vhodné kontaktovat zvoleného výrobce testu na 1,5-AG.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Údaje týkající se použití kanagliflozinu u těhotných žen nejsou k dispozici. Studie u zvířat prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Kanagliflozin nemá být užíván během těhotenství. Při zjištění těhotenství má být léčba kanagliflozinem přerušena.

## Kojení

Není známo, zda se kanagliflozin a/nebo jeho metabolity vylučují do mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování kanagliflozinu/metabolitů do mléka, jakož i farmakologicky zprostředkované účinky u kojených mláďat a mladých potkanů vystavených kanagliflozinu (viz bod 5.3). Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Kanagliflozin se nemá používat při kojení.

## Fertilita

Vliv kanagliflozinu na fertilitu u člověka nebyl studován. Ve studiích na zvířatech nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Kanagliflozin nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienty je však nutno upozornit na riziko hypoglykemie, zejména pokud je kanagliflozin užíván jako přídatná léčba v kombinaci s inzulínem nebo inzulínovým sekretagogem, a na zvýšené riziko nežádoucích účinků spojených s deplecí objemu, jako je posturální závrať (viz body 4.2, 4.4 a 4.8).

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost kanagliflozinu byla hodnocena u 10 285 pacientů s diabetem typu 2, včetně 3 139 pacientů léčených kanagliflozinem 100 mg a 3 506 pacientů léčených kanagliflozinem 300 mg, kteří dostávali léčivý přípravek v devíti dvojité zaslepených kontrolovaných klinických studiích fáze 3.

Primární hodnocení bezpečnosti a snášenlivosti bylo provedeno pomocí souhrnné analýzy (n = 2 313) čtyř 26týdenních placebem kontrolovaných klinických studií (monoterapie a přídatná léčba k metforminu, metforminu a sulfonyluree a metforminu a pioglitazonu). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby byly hypoglykemie v kombinaci s inzulínem nebo sulfonylureou, vulvovaginální kandidóza, infekce močových cest a polyurie nebo polakisurie (tj. časté močení). Nežádoucí účinky vedoucí k ukončení léčby u  $\geq 0,5$  % ze všech pacientů léčených kanagliflozinem v těchto studiích byly vulvovaginální kandidóza (0,7 % pacientek) a balanitida nebo balanopostitida (0,5 % pacientů). K posouzení hlášených nežádoucích účinků a pro identifikaci nežádoucích účinků byly provedeny další analýzy bezpečnosti (zahrnující dlouhodobé údaje) z celého programu s kanagliflozinem (placebem a aktivní látkou kontrolované studie) (viz tabulka 1) (viz body 4.2 a 4.4).

#### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky v tabulce 1 jsou odvozeny ze souhrnné analýzy čtyř 26týdenních placebem kontrolovaných studií (n = 2 313) popsanych výše. Nežádoucí účinky hlášené z celosvětového postmarketingového používání jsou taktéž uvedeny v této tabulce. Nežádoucí účinky uvedené níže jsou seřazeny podle četnosti a tříd orgánových systémů. Kategorie četnosti jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

<b>Tabulka 1: Seznam nežádoucích účinků (MedDRA) z placebem kontrolovaných studií<sup>a</sup> a z postmarketingových zkušeností</b>	
<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
Frekvence	
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
vzácné	Anafylaktické reakce
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
velmi časté	Hypoglykemie v kombinaci s inzulínem nebo sulfonylureou
méně časté	Dehydratace*



Vzácné	Diabetická ketoacidóza**
<b>Poruchy nervového systému</b>	
méně časté	Posturální závrat <sup>a</sup> , synkopa <sup>a</sup>
<b>Cévní poruchy</b>	
méně časté	Hypotenze*, ortostatická hypotenze*
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
časté	Zácpa, žízeň <sup>b</sup> , nauzea
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	
méně časté	Vyrážka <sup>c</sup> , kopřivka
vzácné	Angioedém <sup>d</sup>
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>	
méně časté	Zlomenina kosti <sup>e</sup>
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
časté	Polyurie nebo polakisurie <sup>f</sup> , infekce močových cest (pyelonefritida a urosepse byly nahlášeny během postmarketingového sledování)
méně časté	Renální selhání (zejména v souvislosti s deplecí objemu)
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	
velmi časté	Vulvovaginální kandidóza <sup>g</sup> ** <sup>h</sup>
časté	Balanitida anebo balanopostitida <sup>h</sup> ** <sup>h</sup>
<b>Vyšetření</b>	
časté	Dyslipidemie <sup>i</sup> , zvýšení hematokritu <sup>h</sup> ** <sup>j</sup>
méně časté	Zvýšené hladiny kreatininu v krvi <sup>k</sup> **, zvýšené hladiny urey v krvi <sup>l</sup> **, zvýšené hladiny draslíku v krvi <sup>m</sup> **, zvýšení hladiny fosfátů v krvi <sup>n</sup>
<b>Chirurgické a léčebné postupy</b>	
méně časté	Amputace dolní končetiny (především prstu na noze) zejména u pacientů s vysokým rizikem srdečního onemocnění

\* Spojené s deplecí objemu; viz bod 4.4.

\*\* Viz bod 4.4.

<sup>a</sup> Profil údajů o bezpečnosti z jednotlivých pivotních studií (včetně studií u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin, starších pacientů [≥ 55 let věku až ≤ 80 let věku]; pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem) byl většinou konzistentní s nežádoucími účinky uvedenými v této tabulce.

<sup>b</sup> Žízeň zahrnuje pojmy žízeň, sucho v ústech a polydipsie.

<sup>c</sup> Vyrážka zahrnuje pojmy erytematózní vyrážka, generalizovaná vyrážka, makulární vyrážka, makulo-papulózní vyrážka, papulózní vyrážka, svědivá vyrážka, pustulózní vyrážka a vezikulární vyrážka.

<sup>d</sup> Z postmarketingových zkušeností s kanagliflozinem.

<sup>e</sup> Zlomenina kosti byla hlášena u 0,7% a 0,6% u kanagliflozinu 100 mg resp. 300 mg, ve srovnání s 0,3% u placeba. Více informací viz odstavec níže o zlomeninách kostí.

<sup>f</sup> Polyurie nebo polakisurie zahrnují pojmy polyurie, polakisurie, nucení na močení, nykturie a zvýšení objemu moči.

<sup>g</sup> Vulvovaginální kandidóza zahrnuje pojmy vulvovaginální kandidóza, vulvovaginální mykotická infekce, vulvovaginitida, vaginální infekce, vulvitida a genitální mykotická infekce.

<sup>h</sup> Balanitida nebo balanopostitida zahrnují pojmy balanitida, balanopostitida, kandidózní balanitida a genitální mykotická infekce.

<sup>i</sup> Průměrné procentuální zvýšení proti počáteční hodnotě bylo pro kanagliflozin 100 mg a 300 mg v porovnání s placebem následující: celkový cholesterol 3,4 % a 5,2 % versus 0,9 %; HDL cholesterol 9,4 % a 10,3 % versus 4,0 %; LDL cholesterol 5,7 % a 9,3 % versus 1,3 %; non HDL cholesterol 2,2 % a 4,4 % versus 0,7 %; triglyceridy 2,4 % a 0,0 % versus 7,6 %.

<sup>j</sup> Průměrné změny proti počáteční hodnotě hematokritu byly 2,4 % a 2,5 % pro kanagliflozin 100 mg resp. 300 mg v porovnání s 0,0 % pro placebo.

<sup>k</sup> Průměrné procentuální změny proti počáteční hodnotě kreatininu byly 2,8 % a 4,0 % pro kanagliflozin 100 mg resp. 300 mg v porovnání s 1,5 % pro placebo.

- 
- <sup>l</sup> Průměrné procentuální změny proti počáteční hodnotě dusíku močoviny v krvi byly 17,1 % a 18,0 % pro kanagliflozin 100 mg resp. 300 mg v porovnání s 2,7 % pro placebo.
- <sup>m</sup> Průměrné procentuální změny proti počáteční hodnotě draslíku v krvi byly 0,5 % a 1,0 % pro kanagliflozin 100 mg resp. 300 mg v porovnání s 0,6 % pro placebo.
- <sup>n</sup> Průměrné procentuální změny proti počáteční hodnotě fosfátů v krvi byly 3,6 % a 5,1% pro kanagliflozin 100 mg resp. 300 mg v porovnání s 1,5 % pro placebo.

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### Nežádoucí účinky spojené s deplecí objemu

V souhrnné analýze čtyř 26týdenních placebem kontrolovaných studií byla incidence všech nežádoucích účinků spojených s deplecí objemu (posturální závrať, ortostatická hypotenze, hypotenze, dehydratace a synkopa) 1,2 % u kanagliflozinu 100 mg, 1,3 % u kanagliflozinu 300 mg a 1,1 % u placeba. Četnost při léčbě kanagliflozinem ve dvou aktivně kontrolovaných studiích byla podobná komparátoru.

V cílené kardiovaskulární studii, která většinou zahrnovala starší pacienty s vyšší četností komplikací souvisejících s diabetem, byla incidence nežádoucích účinků spojených s deplecí objemu 2,8 % u kanagliflozinu 100 mg, 4,6 % u kanagliflozinu 300 mg a 1,9 % u placeba.

K posouzení rizikových faktorů těchto nežádoucích účinků byla provedena větší souhrnná analýza (n = 9 439) u pacientů z osmi kontrolovaných studií fáze 3, které zahrnovaly obě dávky kanagliflozinu. Podle této souhrnné analýzy měli vyšší četnost těchto nežádoucích účinků pacienti na kličkových diureticích, pacienti s eGFR 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> až < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a pacienti ve věku ≥ 75 let. U pacientů na kličkových diureticích byla četnost 3,2 % u kanagliflozinu 100 mg, 8,8 % u kanagliflozinu 300 mg oproti kontrolní skupině, kde byla 4,7 %. U pacientů s eGFR 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> až < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> byla četnost 4,7 % u kanagliflozinu 100 mg, 8,1 % u kanagliflozinu 300 mg oproti kontrolní skupině, kde byla 2,5 %. U pacientů ve věku ≥ 75 let byla četnost 4,9 % u kanagliflozinu 100 mg, 8,7 % u kanagliflozinu 300 mg oproti kontrolní skupině, kde byla 2,6 % (viz body 4.2 a 4.4).

V cílené kardiovaskulární studii a větší souhrnné analýze nebyl výskyt ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků souvisejících s deplecí objemu a závažných nežádoucích účinků souvisejících s deplecí objemu u kanagliflozinu zvýšený.

#### Hypoglykemie u přídatné léčby s inzulinem nebo inzulinovými sekretagogy

Frekvence hypoglykemie byla při použití v monoterapii nebo jako přídatné léčby k metforminu nízká (< 4 %) v léčebných skupinách včetně placeba. Při kombinaci s inzulinem byla hypoglykemie pozorována u 49,3 %, 48,2 % a 36,8 % pacientů léčených kanagliflozinem 100 mg, kanagliflozinem 300 mg, resp. placebem a závažná hypoglykemie se vyskytla u 1,8 %, 2,7 % a 2,5 % pacientů léčených kanagliflozinem 100 mg, kanagliflozinem 300 mg, resp. placebem. Při kombinaci se sulfonylureou byla hypoglykemie pozorována u 4,1 %, 12,5 % a 5,8 % pacientů léčených kanagliflozinem 100 mg, kanagliflozinem 300 mg, resp. placebem (viz body 4.2 a 4.5).

#### Genitální mykotické infekce

Vulvovaginální kandidóza (včetně vulvovaginitidy a vulvovaginální mykotické infekce) byla hlášena u 10,4 % pacientek léčených kanagliflozinem 100 mg a u 11,4 % pacientek léčených kanagliflozinem 300 mg ve srovnání s 3,2 % u pacientek dostávajících placebo. Většina hlášení vulvovaginální kandidózy se vyskytla během prvních čtyř měsíců léčby kanagliflozinem. Mezi pacientkami užívajícími kanagliflozin se u 2,3 % vyskytla více než jedna infekce. Celkem 0,7 % všech pacientek ukončilo léčbu kanagliflozinem kvůli vulvovaginální kandidóze (viz bod 4.4).

Kandidová balanitida nebo balanopostitida byly hlášeny u 4,2 % pacientů léčených kanagliflozinem 100 mg, u 3,7 % pacientů léčených kanagliflozinem 300 mg ve srovnání s 0,6 % u pacientů dostávajících placebo. Mezi pacienty užívajícími kanagliflozin se u 0,9 % vyskytla více než jedna infekce. Celkem 0,5 % všech pacientů ukončilo léčbu kanagliflozinem kvůli balanitidě nebo balanopostitidě. Vzácně byla hlášena fimóza; někdy byla provedena obřízka (viz bod 4.4).

### Infekce močových cest

Infekce močových cest byly častěji hlášeny u kanagliflozinu 100 mg a 300 mg (5,9 % versus 4,3 %) ve srovnání s 4,0 % u placeba. Většina infekcí byla lehká až středně závažná bez jakéhokoli zvýšení výskytu závažných nežádoucích účinků. Pacienti odpovídali na standardní léčbu a pokračovali v léčbě kanagliflozinem.

### Zlomenina kosti

V kardiovaskulární studii s 4 327 pacienty se známým nebo zvýšeným rizikem kardiovaskulárního onemocnění byla incidence kostních zlomenin 1,6, 1,6 a 1,1 na 100 pacientoroků při expozici kanagliflozinu 100 mg, kanagliflozinu 300 mg, respektive placebo, přičemž nepříznivá bilance fraktur se objevila do 26 týdnů od počátku léčby. V jiných studiích skanagliflozinem s diabetes mellitus typu II, která zahrnovala obecnou populaci s diabetem v přibližném počtu 5 800 pacientů, nebyl zjištěn rozdíl v riziku fraktur ve srovnání s kontrolami. Po 104 týdnech léčby kanagliflozin neměl nežádoucí vliv na minerální hustotu kostí.

### Zvláštní populace

#### Starší osoby (> 65 let)

Ve sloučené analýze osmi placebem kontrolovaných a aktivní látkou kontrolovaných klinických studií byl bezpečnostní profil u starších pacientů celkově podobný profilu u mladších pacientů. Pacienti ve věku  $\geq 75$  let měli vyšší výskyt nežádoucích účinků spojených s deplecí objemu (jako posturální závrať, ortostatická hypotenze, hypotenze) s incidencí 4,9 % u kanagliflozinu 100 mg, 8,7 % u kanagliflozinu 300 mg, resp. 2,6 % v kontrolní skupině. Snížení eGFR (-3,6 % a -5,2 %) byla hlášena u kanagliflozinu 100 mg, resp. 300 mg ve srovnání s placebovou kontrolní skupinou (-3,0 %) (viz body 4.2 a 4.4).

#### Porucha funkce ledvin (eGFR 30 až < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo CrCl 30 až < 60 ml/min)

U pacientů s počátečním eGFR 30 až < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo CrCl 30 až < 60 ml/min byl vyšší výskyt nežádoucích účinků spojených s deplecí objemu (např. posturální závrať, ortostatická hypotenze, hypotenze) s četností 4,7 % u kanagliflozinu 100 mg, 8,1 % u kanagliflozinu 300 mg, resp. 1,5 % u placeba (viz body 4.2 a 4.4).

Celkový výskyt zvýšených hladin draslíku v séru byl vyšší u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin s incidencí 7,5 % u kanagliflozinu 100 mg, 12,3 % u kanagliflozinu 300 mg, resp. 8,1 % u placeba. Celkově byla zvýšení přechodná a nevyžadovala žádnou specifickou léčbu.

Byla pozorována zvýšení kreatininu o 10 – 11 %, a BUN přibližně o 12 % v séru u obou dávek kanagliflozinu. Podíl pacientů s vyššími zvýšeními eGFR (> 30 %) kdykoli během léčby byl 9,3 % u kanagliflozinu 100 mg, 12,2 % u kanagliflozinu 300 mg, resp. 4,9 % u placeba. Na konci studie měla taková zvýšení 3,0 % pacientů u kanagliflozinu 100 mg, 4,0 % u kanagliflozinu 300 mg a 3,3 % pacientů u placeba (viz bod 4.4).

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

## **4.9 Předávkování**

Jednotlivé dávky kanagliflozinu až do 1 600 mg u zdravých dobrovolníků a kanagliflozin 300 mg dvakrát denně po 12 týdnů u pacientů s diabetem typu 2 byly většinou dobře snášeny.

### Léčba

V případě předávkování je vhodné aplikovat obvyklá podpůrná opatření, např. odstranit neabsorbovaný přípravek z gastrointestinálního traktu, zavést klinické monitorování a je-li to nutné, zahájit klinická opatření. Kanagliflozin byl nepatrně odstraněn během 4hodinové hemodialýzy. Neočekává se, že by byl kanagliflozin dialyzovatelný pomocí peritoneální dialýzy.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetika, jiná antidiabetika kromě inzulinů, ATC kód: A10BX11

#### Mechanismus účinku

Přenašeč SGLT2 exprimovaný v proximálních ledvinových tubulech je odpovědný za většinu reabsorpce filtrované glukózy z nítra tubulů. U pacientů s diabetem se ukázala zvýšená renální reabsorpce glukózy, což může přispívat k trvale zvýšeným koncentracím glukózy v krvi. Kanagliflozin je perorálně účinný inhibitor SGLT2. Inhibicí SGLT2 snižuje kanagliflozin reabsorpci filtrované glukózy a snižuje renální práh pro glukózu ( $RT_G$ ) a tím u pacientů s diabetem typu 2 zvyšuje mechanismem nezávislým na inzulinu UGE a snižuje zvýšené koncentrace glukózy v plazmě. Zvýšení UGE způsobené inhibicí SGLT2 vede také k osmotické diuréze s diuretickým účinkem vedoucím ke snížení systolického tlaku krve; výsledkem zvýšení UGE je úbytek kalorií a tím snížení tělesné hmotnosti, což bylo prokázáno ve studiích u pacientů s diabetem typu 2.

Účinek kanagliflozinu zvyšovat UGE přímým snížením hladiny glukózy v plazmě je nezávislý na inzulinu. V klinických studiích s kanagliflozinem bylo pozorováno zlepšení posouzení homeostatického modelu pro funkci beta-buněk (HOMA beta-cell) a zlepšení sekrece inzulinu beta-buňkami po zátěži smíšenou potravou.

Ve studiích fáze 3 vedlo podání kanagliflozinu 300 mg před jídlem k většímu snížení postprandiální glukózy, než bylo pozorováno u dávky 100 mg. Tento účinek 300mg dávky kanagliflozinu může být částečně způsoben lokální inhibicí střevního SGLT1 (důležitý transportér glukózy ve střevě) spojenou s přechodně vyšší koncentrací kanagliflozinu uvnitř střeva před absorpcí léčivého přípravku (kanagliflozin je slabě účinným inhibitorem přenašeče SGLT1). Studie neprokázaly malabsorpci glukózy způsobenou kanagliflozinem.

#### Farmakodynamické účinky

Po jednotlivé dávce i opakovaných perorálních dávkách kanagliflozinu pacientům s diabetem typu 2 byla pozorována na dávce závislá snížení  $RT_G$  a zvýšení UGE. Od výchozí hodnoty  $RT_G$  přibližně 13 mmol/l byla u dávky 300 mg denně u pacientů s diabetem typu 2 pozorována ve studiích fáze 1 maximální suprese průměrné 24hodinového  $RT_G$  na přibližně 4 mmol/l až 5 mmol/l, což ukazuje na nízké riziko u hypoglykemie navozené léčbou. U pacientů s diabetem typu 2, kterým bylo ve studiích fáze 1 podáváno 100 nebo 300 mg v rozsahu 77 g/den až 119 g/den vedlo snížení  $RT_G$  ke zvýšení UGE; pozorované UGE odpovídá úbytku 308 kcal/den až 476 kcal/den. Snížení  $RT_G$  a zvýšení UGE byla u pacientů s diabetem typu 2 trvalá během 26týdenního období podávání. Byla pozorována střední zvýšení (většinou < 400 ml až 500 ml) denního objemu moči, která se udržela během sedmi dní podávání. Vylučování kyseliny močové močí bylo při podávání kanagliflozinu přechodně zvýšeno (zvýšení o 19 % ve srovnání s počátečním stavem 1. den a pokles na 6 % ve 2. dni a na 1 % ve 13. dni). To bylo provázeno trvalým snížením koncentrací kyseliny močové v séru o přibližně 20 %.

V klinických studiích s jednou dávkou u pacientů s diabetem typu 2 zpomalila léčba 300 mg před příjmem smíšené potravy absorpci glukózy a snížila postprandiální glukózu jak renálním tak i mimorenálním mechanismem.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Celkem 10 285 pacientů s diabetem typu 2 se účastnilo devíti dvojitě zaslepených kontrolovaných studií účinnosti a bezpečnosti provedených k vyhodnocení účinků přípravku Invokana na kontrolu glykemie. Rozdělení podle rasy bylo 72 % bělochů, 16 % Asiatů, 4 % černochoů a 8 % ostatní skupiny. 16 % pacientů byli Hispánci. Přibližně 58 % pacientů byli muži. Průměrný věk pacientů byl 59,6 let (rozpětí 21 let až 96 let); 3 082 pacientů bylo ve věku  $\geq 65$  let a 510 pacientů bylo ve věku  $\geq 75$  let. 58 % pacientů mělo body mass index (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. V klinickém vývojovém programu bylo hodnoceno 1 085 pacientů s výchozí eGFR 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> až < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Placebem kontrolované studie

Kanagliflozin byl hodnocen jako monoterapie, ve dvojkombinaci s metforminem, ve dvojkombinaci se sulfonylureou, v trojkombinaci s metforminem a sulfonylureou, v trojkombinaci s metforminem a pioglitazonem a jako přídatná léčba s inzulinem (tabulka 2). Celkově poskytl kanagliflozin klinicky a statisticky významné ( $p < 0,001$ ) výsledky ve srovnání s placebem v kontrole glykemie, včetně HbA<sub>1c</sub>, v procentu pacientů, kteří dosáhli HbA<sub>1c</sub> < 7 %, ve změně hladiny glukózy v plazmě na lačno (FPG) a ve 2hodinové postprandiální glukóze (PPG). Dále byla ve srovnání s placebem pozorována snížení tělesné hmotnosti a systolického tlaku krve.

**Tabulka 2: Výsledky účinnosti oproti placebu – kontrolované klinické studie<sup>a</sup>**

<b>Monoterapie (26 týdnů)</b>			
	<b>Kanagliflozin</b>		<b>Placebo (N = 192)</b>
	<b>100 mg (N = 195)</b>	<b>300 mg (N = 197)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Počáteční (průměr)	8,06	8,01	7,97
Změna od počátku (upravený průměr)	-0,77	-1,03	0,14
Rozdíl proti placebu (upravený průměr) (95% CI)	-0,91 <sup>b</sup> (-1,09; -0,73)	-1,16 <sup>b</sup> (-1,34; -0,98)	N/A <sup>c</sup>
<b>Pacienti (%) dosáhnuvší HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	44,5 <sup>b</sup>	62,4 <sup>b</sup>	20,6
<b>Tělesná hmotnost</b>			
Počáteční (průměr) v kg	85,9	86,9	87,5
Změna od počátku v % (upravený průměr)	-2,8	-3,9	-0,6
Rozdíl proti placebu (upravený průměr) (95% CI)	-2,2 <sup>b</sup> (-2,9; -1,6)	-3,3 <sup>b</sup> (-4,0; -2,6)	N/A <sup>c</sup>
<b>Dvojkombinace s metforminem (26 týdnů)</b>			
	<b>Kanagliflozin + metformin</b>		<b>Placebo + metformin (N = 183)</b>
	<b>100 mg (N = 368)</b>	<b>300 mg (N = 367)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Počáteční (průměr)	7,94	7,95	7,96
Změna od počátku (upravený průměr)	-0,79	-0,94	-0,17
Rozdíl proti placebu (upravený průměr) (95% CI)	-0,62 <sup>b</sup> (-0,76; -0,48)	-0,77 <sup>b</sup> (-0,91; -0,64)	N/A <sup>c</sup>
<b>Pacienti (%) dosáhnuvší HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	45,5 <sup>b</sup>	57,8 <sup>b</sup>	29,8
<b>Tělesná hmotnost</b>			
Počáteční (průměr) v kg	88,7	85,4	86,7
Změna od počátku v % (upravený průměr)	-3,7	-4,2	-1,2
Rozdíl proti placebu (upravený průměr) (95% CI)	-2,5 <sup>b</sup> (-3,1; -1,9)	-2,9 <sup>b</sup> (-3,5; -2,3)	N/A <sup>c</sup>
<b>Trojkombinace s metforminem a sulfonylureou (26 týdnů)</b>			
	<b>Kanagliflozin + metformin a sulfonylurea</b>		<b>Placebo + metformin a sulfonylurea (N = 156)</b>
	<b>100 mg (N = 157)</b>	<b>300 mg (N = 156)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Počáteční (průměr)	8,13	8,13	8,12
Změna od počátku (upravený průměr)	-0,85	-1,06	-0,13
Rozdíl proti placebu (upravený průměr) (95% CI)	-0,71 <sup>b</sup> (-0,90; -0,52)	-0,92 <sup>b</sup> (-1,11; -0,73)	N/A <sup>c</sup>
<b>Pacienti (%) dosáhnuvší HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	43,2 <sup>b</sup>	56,6 <sup>b</sup>	18,0
<b>Tělesná hmotnost</b>			
Počáteční (průměr) v kg	93,5	93,5	90,8

Změna od počátku v % (upravený průměr)	-2,1	-2,6	-0,7
Rozdíl proti placebo (upravený průměr) (95% CI)	-1,4 <sup>b</sup> (-2,1; -0,7)	-2,0 <sup>b</sup> (-2,7; -1,3)	N/A <sup>c</sup>
<b>Doplňková léčba s inzulinem<sup>d</sup> (18 týdnů)</b>			
	<b>Kanagliflozin + inzulin</b>		<b>Placebo + inzulin (N = 565)</b>
	<b>100 mg (N = 566)</b>	<b>300 mg (N = 587)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Počáteční (průměr)	8,33	8,27	8,20
Změna od počátku (upravený průměr)	-0,63	-0,72	0,01
Rozdíl proti placebo (upravený průměr) (95% CI)	-0,65 <sup>b</sup> (-0,73; -0,56)	-0,73 <sup>b</sup> (-0,82; -0,65)	N/A <sup>c</sup>
<b>Pacienti (%) dosáhnuvší HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	19,8 <sup>b</sup>	24,7 <sup>b</sup>	7,7
<b>Tělesná hmotnost</b>			
Počáteční (průměr) v kg	96,9	96,7	97,7
Změna od počátku v % (upravený průměr)	-1,8	-2,3	0,1
Rozdíl proti placebo (upravený průměr) (95% CI)	-1,9 <sup>b</sup> (-2,2; -1,5)	-2,4 <sup>b</sup> (-2,8; -2,0)	N/A <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Intent-to-treat populace za použití posledního pozorování ve studii před podáním záchranné glykemické léčby.

<sup>b</sup>  $p < 0,001$  ve srovnání s placebem.

<sup>c</sup> Neaplikovatelné.

<sup>d</sup> Kanagliflozin jako přídatná léčba k inzulinu (s dalším antidiabetikem nebo bez něj).

Navíc ke studiím popsáním výše byly výsledky glykemické účinnosti v 18týdenní substudii s dvojkombinací se sulfonylureou a v 26týdenní studii s trojkombinací s metforminem a pioglitazonem v podstatě srovnatelné s výsledky dosaženými v dalších studiích.

#### Aktivní látkou kontrolované studie

Kanagliflozin byl srovnáván s glimepiridem jakou součástí dvojkombinace s metforminem a porovnávan se sitagliptinem jakou součástí trojkombinace s metforminem a sulfonylureou (tabulka 3). Kanagliflozin 100 mg ve dvojkombinaci s metforminem poskytl podobné snížení HbA<sub>1c</sub> od počátečních hodnot a 300 mg poskytlo vyšší snížení ( $p < 0,05$ ) HbA<sub>1c</sub> ve srovnání s glimepiridem, takže byla prokázána noninferiorita. U menšího podílu pacientů léčených kanagliflozinem 100 mg (5,6 %) a kanagliflozinem 300 mg (4,9 %) se během 52 týdnů léčby vyskytla alespoň jedna epizoda/příhoda hypoglykemie ve srovnání se skupinou léčenou glimepiridem (34,2 %). Ve studii srovnávající kanagliflozin 300 mg se sitagliptinem 100 mg v trojkombinaci s metforminem a sulfonylureou se u kanagliflozinu prokázala noninferiorita ( $p < 0,05$ ) a vyšší ( $p < 0,05$ ) snížení HbA<sub>1c</sub> ve srovnání se sitagliptinem. Výskyt epizod/příhod hypoglykemie u kanagliflozinu 300 mg byl 40,7 % a u sitagliptinu 100 mg 43,2 %. Byla pozorována významná zlepšení tělesné hmotnosti a snížení systolického tlaku krve ve srovnání jak s glimepiridem tak i sitagliptinem.

**Tabulka 3: Výsledky účinnosti z aktivní látkou kontrolovaných klinických studií<sup>a</sup>**

<b>Srovnání s glimepiridem v dvojkombinaci s metforminem (52 týdnů)</b>			
	<b>Kanagliflozin + metformin</b>		<b>Glimepirid (titrovaný) + metformin (N = 482)</b>
	<b>100 mg (N = 483)</b>	<b>300 mg (N = 485)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Počáteční (průměr)	7,78	7,79	7,83
Změna od počátku (upravený průměr)	-0,82	-0,93	-0,81
Rozdíl proti glimepiridu (upravený průměr) (95% CI)	-0,01 <sup>b</sup> (-0,11; 0,09)	-0,12 <sup>b</sup> (-0,22; -0,02)	N/A <sup>c</sup>
<b>Pacienti (%) dosáhnuvší HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	53,6	60,1	55,8

<b>Tělesná hmotnost</b>			
Počáteční (průměr) v kg	86,8	86,6	86,6
Změna od počátku v % (upravený průměr)	-4,2	-4,7	1,0
Rozdíl proti glimepiridu (upravený průměr) (95% CI)	-5,2 <sup>b</sup> (-5,7; -4,7)	-5,7 <sup>b</sup> (-6,2; -5,1)	N/A <sup>c</sup>
<b>Srovnání se sitagliptinem v trojkombinaci s metforminem a sulfonylureou (52 týdnů)</b>			
	<b>Kanagliflozin 300 mg + metformin a sulfonylurea (N = 377)</b>		<b>Sitagliptin 100 mg + metformin a sulfonylurea (N = 378)</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Počáteční (průměr)	8,12		8,13
Změna od počátku v % (upravený průměr)	-1,03		-0,66
Rozdíl proti sitagliptinu (upravený průměr) (95% CI)	-0,37 <sup>b</sup> (-0,50; -0,25)		N/A <sup>c</sup>
<b>Pacienti (%) dosáhnuvší HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	47,6		35,3
<b>Tělesná hmotnost</b>			
Počáteční (průměr) v kg	87,6		89,6
Změna od počátku v % (upravený průměr)	-2,5		0,3
Rozdíl proti sitagliptinu (upravený průměr) (95% CI)	-2,8 <sup>d</sup> (-3,3; -2,2)		N/A <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Intent-to-treat populace za použití posledního pozorování ve studii před podáním záchranné glykemické léčby.

<sup>b</sup> p < 0,05.

<sup>c</sup> Neaplikovatelné.

<sup>d</sup> p < 0,001.

### Zvláštní populace

Ve třech studiích provedených u zvláštních populací (starší pacienti, pacienti s eGFR 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> až < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a pacienti s vyšším rizikem kardiovaskulárního onemocnění) byl kanagliflozin přidán k současné antidiabetické léčbě (dieta, monoterapie nebo kombinovaná léčba).

### Starší pacienti

Celkem 714 pacientů ve věku ≥ 55 let až ≤ 80 let (227 pacientů ve věku 65 let až < 75 let a 46 pacientů ve věku 75 let až ≤ 80 let) s nedostatečnou kontrolou glykemie při současné léčbě diabetu (antidiabetika a/nebo dieta a cvičení) se účastnilo dvojité zaslepené placebem kontrolované studie trvající 26 týdnů. Ve srovnání s placebem byly pozorovány statisticky významné (p < 0,001) změny od počátečního HbA<sub>1c</sub> u 100 mg -0,57 % a u 300 mg -0,70 % (viz body 4.2 a 4.8).

### Pacienti s eGFR 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> až < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

U pacientů s počátečním eGFR 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> až < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (N = 721) byla pozorována klinicky významná nižší účinnost na snížení HbA<sub>1c</sub>, ve srovnání s placebem -0,47 % u kanagliflozinu 100 mg a -0,52 % u kanagliflozinu 300 mg. U pacientů s počátečním eGFR 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> až < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> se projevila ve srovnání s placebem zlepšení tělesné hmotnosti -1,8 % u kanagliflozinu 100 mg a -2,0% u kanagliflozinu 300 mg.

Většina pacientů s počátečním eGFR 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> až < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> byla na inzulinu a/nebo na sulfonyluree [85 % (614/721)]. V souladu s očekávaným vzestupem hypoglykemie, pokud je látka nespojovaná s epizodou/příhodou hypoglykemie přidána k inzulinu a/nebo sulfonyluree, byl tento vzestup pozorován, byl-li kanagliflozin přidán k inzulinu a/nebo sulfonyluree (viz bod 4.8).

### Glukóza v plazmě nalačno

Ve čtyřech placebem kontrolovaných klinických studiích vedla léčba kanagliflozinem v monoterapii nebo jako přídatná léčba k jednomu nebo dvěma antidiabetikům k průměrné změně od výchozího stavu oproti placebo u FPG od -1,2 mmol/l do -1,9 mmol/l u kanagliflozinu 100 mg a od -1,9 mmol/l do -2,4 mmol/l u kanagliflozinu 300 mg. Toto snížení trvalo po dobu léčby a po prvním dni léčby dosáhlo téměř maxima.

### Postprandiální glukóza

Při požití smíšené potravy kanagliflozin v monoterapii nebo jako přídatná léčba k jednomu nebo dvěma perorálním antidiabetikům snížil postprandiální glukózu (PPG) od výchozího stavu ve srovnání s placebem o -1,5 mmol/l až -2,7 mmol/l u kanagliflozinu 100 mg a o -2,1 mmol/l až -3,5 mmol/l u kanagliflozinu 300 mg vzhledem ke snížení koncentrace glukózy před jídlem a snížení výchytky postprandiální glukózy.

### Tělesná hmotnost

Kanagliflozin 100 mg a 300 mg v monoterapii nebo jako doplňková léčba ve dvojkombinaci nebo trojkombinaci vedl po 26 týdnech ve srovnání s placebem ke statisticky významným snížením procenta tělesné hmotnosti. Ve dvou 52týdenních aktivní látkou kontrolovaných studiích srovnávajících kanagliflozin s glimepiridem a sitagliptinem se udržovala statisticky významná průměrná snížení procenta tělesné hmotnosti u kanagliflozinu 100 mg jako přídatné léčby k metforminu -4,2 % a u kanagliflozinu 300 mg -4,7 % ve srovnání s kombinací s glimepiridem a metforminem (1,0 %) a -2,5 % u kanagliflozinu 300 mg v kombinaci s metforminem a sulfonylureou srovnávanou se sitagliptinem v kombinaci s metforminem a sulfonylureou (0,3 %).

U podskupiny pacientů (N = 208) z aktivní látkou kontrolované studie s dvojkombinací s metforminem, která podstoupila denzitometrické vyšetření (DXA) a počítačovou tomografii (CT) břicha k vyhodnocení tělesné kompozice, se prokázalo, že přibližně dvě třetiny ztráty tělesné hmotnosti při podávání kanagliflozinu byly způsobeny úbytkem tuku s podobnými ztrátami viscerálního a podkožního tuku. Dvě stě jedenáct (211) pacientů z klinické studie u starších pacientů se účastnilo podstudie, která hodnotila tělesnou kompozici za pomoci DXA analýzy. Prokázalo se, že přibližně dvě třetiny ztráty tělesné hmotnosti spojené s podáváním kanagliflozinu byly ve srovnání s placebem způsobeny úbytkem tuku. V kostní denzitě trabekulárních a kortikálních oblastí nedošlo k významným změnám.

### Kardiovaskulární riziko

Byla provedena prospektivní předem specifikovaná metaanalýza nezávisle hodnotící závažné kardiovaskulární příhody z klinických studií fázi 2 a 3 u 9 632 pacientů s diabetem typu 2, včetně 4 327 pacientů (44,9 %) s kardiovaskulárním onemocněním nebo s vysokým rizikem kardiovaskulárního onemocnění, kteří se účastní probíhající kardiovaskulární studie. Poměr rizika pro kanagliflozin oproti kombinaci aktivního a placebového komparátoru pro primární cílový parametr (čas do příhody, kam patřily kardiovaskulární úmrtí, nefatální cévní mozková příhoda, nefatální infarkt myokardu a nestabilní angina pectoris vyžadující hospitalizaci) byl 0,91 (95% CI: 0,68; 1,22). Proto se ve srovnání s komparátorem neprokázalo u kanagliflozinu zvýšení kardiovaskulárního rizika. Poměry rizika pro dávky 100 mg a 300 mg byly podobné.

### Krevní tlak

Ve čtyřech placebem kontrolovaných studiích vedla léčba kanagliflozinem 100 mg a 300 mg k průměrnému snížení systolického krevního tlaku o -3,9 mmHg, resp. -5,3 mmHg ve srovnání s placebem (-0,1 mmHg) a menšímu vlivu na diastolický tlak krve s průměrnou změnou -2,1 mmHg u kanagliflozinu 100 mg, -2,5 mmHg u kanagliflozinu 300 mg ve srovnání s placebem (-0,3 mmHg). Ke zřejmému vlivu na srdeční rytmus nedošlo.

### Pacienti s počátečním HbA<sub>1c</sub> > 10 % až ≤ 12 %

Substudie u pacientů s počátečním HbA<sub>1c</sub> > 10 % až ≤ 12 % s kanagliflozinem v monoterapii vedla ke snížení HbA<sub>1c</sub> (neupraveno placebem) od počátečního stavu o -2,13 % u kanagliflozinu 100 mg, resp. o -2,56 % u kanagliflozinu 300 mg.



### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s kanagliflozinem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace u diabetu typu 2 (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetiky kanagliflozinu u zdravých dobrovolníků a pacientů s diabetem typu 2 jsou v zásadě podobné. Po perorálním podání jedné dávky 100 mg a 300 mg u zdravých dobrovolníků byl kanagliflozin rychle absorbován a vrcholové koncentrace v plazmě (medián  $T_{max}$ ) bylo dosaženo 1 hodinu až 2 hodiny po podání dávky.  $C_{max}$  v plazmě a AUC kanagliflozinu se zvyšovaly úměrně dávkou od 50 mg do 300 mg. Terminální poločas ( $t_{1/2}$ ) (vyjádřený jako průměr  $\pm$  standardní odchylka) byl  $10,6 \pm 2,13$  hodiny pro dávku 100 mg a  $13,1 \pm 3,28$  hodiny pro dávku 300 mg. Rovnovážného stavu bylo dosaženo po 4 dnech až 5 dnech podávání kanagliflozinu jednou denně v dávkách 100 mg až 300 mg. Kanagliflozin nevykazuje farmakokinetiku závislou na čase a po opakovaném podání dávek 100 mg a 300 mg se hromadí v plazmě až do 36 %.

### Absorpce

Průměrná absolutní biologická dostupnost po perorálním podání kanagliflozinu je přibližně 65 %. Současné podání jídla s vysokým obsahem tuku s kanagliflozinem nemělo vliv na farmakokinetiku kanagliflozinu, proto lze přípravek Invokana užívat s jídlem nebo nalačno. Na základě potenciálního snížení výchylek postprandiální glukózy vzhledem k opožděné absorpci glukózy ve střevě se však doporučuje užívat přípravek Invokana před prvním denním jídlem (viz body 4.2 a 5.1).

### Distribuce

Průměrný distribuční objem kanagliflozinu v rovnovážném stavu po jednorázové intravenózní infuzi zdravým dobrovolníkům byl 83,5 l, což ukazuje na rozsáhlou distribuci do tkání. Kanagliflozin se vysoce váže na bílkoviny plazmy (99 %), zejména na albumin. Vazba na bílkoviny není závislá na koncentraci kanagliflozinu v plazmě. Vazba na bílkoviny se významně nemění u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater.

### Biotransformace

Nejvýznamnější metabolickou cestou kanagliflozinu je *O*-glukuronidace; kanagliflozin je glukuronidován hlavně UGT1A9 a UGT2B4 na dva inaktivní *O*-glukuronidové metabolity. (Oxidativní) metabolismus kanagliflozinu zprostředkovaný CYP3A4 je u člověka minimální (přibližně 7 %).

Ve studiích *in vitro* kanagliflozin při vyšších než terapeutických dávkách neinhiboval cytochrom P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 anebo CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ani neindukoval CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4. *In vivo* nebyl pozorován žádný klinicky významný účinek na CYP3A4 (viz bod 4.5).

### Eliminace

Po podání jedné perorální dávky [ $^{14}$ C] kanagliflozinu zdravým dobrovolníkům se 41,5 %; 7,0 % a 3,2 % podané radioaktivní dávky objevilo ve stolici jako kanagliflozin, hydroxylovaný metabolit a *O*-glukuronidový metabolit. Enterohepatální cirkulace kanagliflozinu byla zanedbatelná.

Přibližně 33 % podané radioaktivní dávky bylo vyloučeno močí, hlavně jako *O*-glukuronidové metabolity (30,5 %). Méně než 1 % dávky se vyloučilo močí jako nezměněný kanagliflozin. Renální clearance kanagliflozinu 100 mg a 300 mg byla v rozsahu 1,30 ml/min až 1,55 ml/min.

Kanagliflozin je látka s nízkou clearance, s průměrnou systémovou clearance u zdravých dobrovolníků po intravenózním podání 192 ml/min.

### Zvláštní populace

#### Porucha funkce ledvin

Otevřená studie s jednorázovým podáním hodnotila farmakokinetiku kanagliflozinu 200 mg u pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin [klasifikováno pomocí clearance kreatininu (CrCl) stanovené Cockcroft-Gaultovou rovnicí] ve srovnání se zdravými jedinci. Tato studie zahrnovala 8 subjektů s normální funkcí ledvin (CrCl  $\geq$  80 ml/min), 8 subjektů s lehkou poruchou funkce ledvin (CrCl 50 ml/min až < 80 ml/min), 8 subjektů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl 30 ml/min až < 50 ml/min) a 8 subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl < 30 ml/min) a také 8 subjektů s ESRD na hemodialýze.

$C_{\max}$  kanagliflozinu byla mírně zvýšena o 13 %, 29 % a 29 % u subjektů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin, ale nebyla zvýšena u subjektů na hemodialýze. Ve srovnání se zdravými dobrovolníky byla AUC kanagliflozinu v plazmě zvýšena o přibližně 17 % u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin, o 63 % u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin a o 50 % u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, byla však podobná u subjektů s ESRD a zdravých dobrovolníků.

Kanagliflozin je dialýzou odstraňován zanedbatelně.

#### Poruchou funkce jater

U pacientů s Child-Pugh třídy A (lehkou poruchou funkce jater) byly po jednorázovém podání kanagliflozinu v dávce 300 mg poměry geometrických průměrů  $C_{\max}$  a  $AUC_{\infty}$  107 %, resp. 110 % a u pacientů s Child-Pugh třídy B (středně těžká porucha funkce jater) byly 96 %, resp. 11 % ve srovnání se subjekty s normální funkcí jater.

Tyto rozdíly se nepovažují za klinicky významné. U pacientů s Child-Pugh třídy C (těžkou) poruchou funkce jater není klinická zkušenost.

#### Starší pacienti ( $\geq$ 65 let)

Věk neměl, podle analýzy farmakokinetiky v populaci, na farmakokinetiku kanagliflozinu klinicky významný vliv (viz body 4.2, 4.4 a 4.8).

#### Pediatrická populace

Pediatrická studie fáze 1 hodnotila farmakokinetiku a farmakodynamiku kanagliflozinu u dětí a dospívajících ve věku  $\geq$  10 až < 18 let s diabetem typu 2. Sledované farmakokinetické a farmakodynamické odpovědi byly v souladu s hodnotami nalezenými u dospělých subjektů.

#### Další zvláštní skupiny populace

##### Farmakogenetika

UGT1A9 a UGT2B4 podléhají genetickému polymorfismu. Ve sloučené analýze klinických údajů se u jedinců s alelou UGT1A9\*1/\*3 pozorovalo zvýšené AUC kanagliflozinu o 26 % a u jedinců s alelou UGT2B4\*2/\*2 pozorovalo zvýšené AUC kanagliflozinu o 18 %. Nepředpokládá se, že tato zvýšení expozice kanagliflozinu jsou klinicky významná. Vliv toho, že je někdo homozygot (UGT1A9\*3/\*3 < 0,1 %), je pravděpodobně výraznější, ale nebyl zkoumán.

Pohlaví, rasa/etnicita nebo body mass indexu neměly, podle analýzy farmakokinetiky v populaci, klinicky významný vliv na farmakokinetiku kanagliflozinu.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Kanagliflozin neprokázal žádné účinky na fertilitu a časný embryonální vývoj u potkanů při expozicích až 19krát vyšších oproti expozicím u člověka při maximální doporučené dávce u člověka (MRHD).

Ve studii sledující embryo-fetální vývoj potkanů byla pozorována opožděná osifikace metatarzálních kostí při systémových expozicích 73násobně a 19násobně vyšší, než jsou klinické expozice při dávkách 100 mg a 300 mg. Není známo, zda může opožděná osifikace charakterizovat účinek kanagliflozinu na vápníkovou homeostázu pozorovanou u dospělých potkanů. Opožděná osifikace byla pozorována při dávkách toxických pro kombinaci kanagliflozinu a metforminu, který byl výraznější než u samotného metforminu při expozicích kanagliflozinu 43krát a 12krát vyšších, než je klinická expozice při dávkách 100 mg a 300 mg.

V pre a postnatálních vývojových studiích byl kanagliflozin podáván samicím potkanům od 6. dne březosti do 20. dne laktace, což mělo za následek snížení tělesné hmotnosti u mužského a ženského potomstva při toxických dávkách u matky > 30 mg/kg/den (expozice kanagliflozinu  $\geq 5,9$ násobkem expozice u člověka při MHRD). Toxicita matky byla omezena na snížení tělesné hmotnosti. Studie provedené u mláďat potkanů, kterým byl podáván kanagliflozin ode dne 1 až do dne 90 po narození, nevykazovaly zvýšenou citlivost ve srovnání s účinky, jaké byly pozorovány u dospělých potkanů. Nicméně byla pozorována dilatace ledvinné pánvičky s NOEL (No Observed Effect Level) při expozicích odpovídajících 2,4 - 0,6násobku klinické expozice při dávkách 100 mg a 300 mg, která se plně neupravila během 1měsíčního období zotavení. Trvalé poškození ledvinné tkáně u mláďat potkanů lze s největší pravděpodobností přičíst snížené schopnosti ledvin potkanů zvládnout kanagliflozinem indukované zvýšení objemu moči, protože funkční dozrávání ledvin u potkanů pokračuje až 6 týdnů věku.

Kanagliflozin nezvyšoval výskyt tumorů u samců a samic myši ve 2leté studii s dávkami 10, 30 a 100 mg/kg. Nejvyšší dávka 100 mg/kg odpovídala až 14násobku klinické dávky 300 mg, založeno na expozici AUC. Kanagliflozin zvyšoval výskyt testikulárních tumorů Leydigových buněk u samců potkanů při všech zkoušených dávkách (10, 30 a 100 mg/kg); nejnižší dávka 10 mg/kg je přibližně 1,5násobkem klinické dávky 300 mg, založeno na expozici AUC. Vyšší dávky kanagliflozinu (100 mg/kg) u samců a samic potkanů zvyšovaly výskyt feochromocytomů a tumorů renálních tubulů. Hladina, při které nebyl pozorován žádný účinek (NOEL), 30 mg/kg/den na základě AUC u feochromocytomů a nádorů renálních tubulů je přibližně 4,5násobkem expozice při denní klinické dávce 300 mg. Na základě předklinických a klinických mechanistických studií se tumory Leydigových buněk, nádory renálních tubulů a feochromocytomy považují za specifické pro potkany. Kanagliflozinem navozené nádory renálních tubulů a feochromocytomy u potkanů byly pravděpodobně způsobeny malabsorpcí sacharidů jako důsledku intestinální inhibiční aktivity SGLT1 ve střevě potkanů způsobené kanagliflozinem; mechanistické klinické studie neprokázaly malabsorpci sacharidů u člověka při dávkách kanagliflozinu až do 2násobku maximální doporučené klinické dávky. Tumory Leydigových buněk jsou spojeny se zvýšením luteinizačního hormonu (LH), což je známý mechanismus tvorby nádorů Leydigových buněk u potkanů. Ve 12týdenní klinické studii se u mužů léčených kanagliflozinem nestimulovaný LH nezvyšoval.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Laktosa  
Mikrokrystalická celulóza  
Hyprolosa  
Sodná sůl kroskarmelosy  
Magnesium-stearát

#### Potah tablety

Invokana 100 mg potahované tablety  
Polyvinylalkohol  
Oxid titaničitý (E171)  
Makrogol 3350

Mastek  
Žlutý oxid železitý (E172)

Invokana 300 mg potahované tablety

Polyvinylalkohol  
Oxid titaničitý (E171)  
Makrogol 3350  
Mastek

## 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

## 6.3 Doba použitelnosti

2 roky

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

Polyvinylchlorid/aluminium (PVC/Al) blistr peroforovaný jednodávkový.  
Velikost balení 10x 1, 30x 1, 90x 1 a 100x 1 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Invokana 100 mg potahované tablety

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

Invokana 300 mg potahované tablety

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

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 15. listopadu 2013

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace. Držitel rozhodnutí o registraci dále předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**



## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Invokana 100 mg potahované tablety  
Invokana 300 mg potahované tablety  
canagliflozinum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje canagliflozinum 100 mg ve formě canagliflozinum hemihydricum.  
Jedna potahovaná tableta obsahuje canagliflozinum 300 mg ve formě canagliflozinum hemihydricum.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu.  
Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta  
10x 1 potahovaná tableta  
30x 1 potahovaná tableta  
90x 1 potahovaná tableta  
100x 1 potahovaná tableta

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/13/884/001 (10 tablet)  
EU/1/13/884/002 (30 tablet)  
EU/1/13/884/003 (90 tablet)  
EU/1/13/884/004 (100 tablet)  
EU/1/13/884/005 (10 tablet)  
EU/1/13/884/006 (30 tablet)  
EU/1/13/884/007 (90 tablet)  
EU/1/13/884/008 (100 tablet)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.š.

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

invokana 100 mg  
invokana 300 mg

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTRY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Invokana 100 mg tablety  
Invokana 300 mg tablety  
canagliflozinum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: informace pro pacienta

### Invokana 100 mg potahované tablety Invokana 300 mg potahované tablety Canagliflozinum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

#### **Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je Invokana a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Invokana užívat
3. Jak se Invokana užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Invokana uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je Invokana a k čemu se používá**

Přípravek Invokana obsahuje léčivou látku kanagliflozin, která patří do skupiny léčiv zvané „přípravky snižující hladinu glukózy v krvi“.

„Přípravky snižující hladinu glukózy v krvi“ jsou léčivé přípravky, které se používají u dospělých k léčbě diabetu (cukrovky) typu 2.

Tento léčivý přípravek zvyšuje množství cukru odstraněného z Vašeho těla močí, což snižuje množství cukru v krvi.

Přípravek Invokana lze užívat buď samostatně, nebo spolu s dalšími přípravky, které můžete užívat k léčbě diabetu typu 2 [např. metformin, inzulin, inhibitor DPP-4 (např. sitagliptin, saxagliptin nebo linagliptin), derivát sulfonylurey (např. glimepirid nebo glipizid) nebo pioglitazon], aby se snížila hladina cukru v krvi. Pravděpodobně k léčbě diabetu typu 2 již užíváte jeden nebo více takových přípravků.

Je také důležité, abyste dodržel(a) doporučení pro dietu a cvičení daná lékařem nebo zdravotní sestrou.

#### **Co je diabetes (cukrovka) typu 2?**

Diabetes typu 2 je onemocnění, při kterém Vaše tělo nevytváří dostatek inzulinu, a inzulin, který Vaše tělo vytváří, nepracuje tak dobře, jak by měl. Vaše tělo může také vytvářet příliš mnoho cukru. Dojde-li k tomu, cukr (glukóza) se hromadí v krvi. To může vést k závažným zdravotním stavům, jako je onemocnění srdce, onemocnění ledvin, slepota a amputace.

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Invokana užívat

### Neužívejte přípravek Invokana

- jestliže jste alergický(á) na kanagliflozin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

### Upozornění a opatření

Poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou před užitím přípravku a během léčby:

- o tom, co můžete udělat, abyste zabránil(a) ztrátám tekutin (dehydrataci).
- jestliže máte diabetes (cukrovku) typu 1 (Vaše tělo nevytváří žádný inzulín). Přípravek Invokana se nesmí používat k léčbě tohoto onemocnění.
- jestliže se u Vás objeví rychlý úbytek tělesné hmotnosti, pocit na zvracení nebo zvracení, bolesti břicha, nadměrná žízeň, rychlé a hluboké dýchání, zmatenost, neobvyklá ospalost nebo únava, nasládlý dech, sladká nebo kovová chuť v ústech, nebo zvláštní zápach Vaší moči nebo potu, okamžitě kontaktujte svého lékaře nebo nejbližší zdravotnické zařízení. Tyto příznaky mohou být známkou „diabetické ketoacidózy“ – vzácný, ale závažný, někdy život ohrožující problém, který se může vyskytovat v souvislosti s cukrovkou z důvodu zvýšených hladin ketolátů zjištěných ve Vaší moči nebo krvi. Riziko vzniku diabetické ketoacidózy může být zvýšeno dlouhodobým hladověním, nadměrnou konzumací alkoholu, dehydratací, náhlým snížením dávky inzulínu nebo vyšší potřebou inzulínu z důvodu chirurgického výkonu nebo závažného onemocnění.
- jestliže máte diabetickou ketoacidózu (komplikaci diabetu s vysokou hladinou cukru v krvi, rychlým úbytkem tělesné hmotnosti, pocitem na zvracení nebo zvracením). K léčbě tohoto onemocnění se Invokana nesmí užívat.
- jestliže máte závažné problémy s ledvinami nebo jste na dialýze.
- jestliže máte závažné problémy s játry.
- jestliže jste někdy trpěl(a) závažným onemocněním srdce nebo jste měl(a) cévní mozkovou příhodu.
- jestliže užíváte léky na snížení krevního tlaku (antihypertenziva) anebo jste někdy měl(a) nízký krevní tlak (hypotenzi). Více informací je uvedeno níže v bodě „Další léčivé přípravky a Invokana“.
- je důležité pravidelně kontrolovat Vaše nohy a dodržovat jakékoli další pokyny týkající se péče o nohy a dostatečné hydrataci stanovené Vaším lékařem. Informujte okamžitě svého lékaře, pokud si všimnete jakýchkoli zranění nebo změny barvy nohou nebo jakékoli bolestivosti nebo citlivosti nohou. Některé studie ukazují, že užívání kanagliflozinu může přispět k riziku amputace dolní končetiny (především prstu na noze).

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká nebo si nejste jistý(á), poradte se před užitím tohoto přípravku s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

### Funkce ledvin

Před užíváním tohoto přípravku a během něj Vám budou kontrolovány ledviny krevním testem.

### Glukóza v moči

Vzhledem k tomu, jak tento přípravek účinkuje, bude během užívání tohoto léčivého přípravku Vaše zkouška moči pozitivní na cukr (glukózu).

### Děti a dospívající

Invokana se nedoporučuje u dětí a dospívajících do 18 let.

### Další léčivé přípravky a Invokana

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Je to kvůli tomu, že tento přípravek může ovlivnit způsob, jakým účinkují některé jiné léčivé přípravky. Také některé jiné léčivé přípravky mohou ovlivnit, jak účinkuje tento přípravek.

Zejména upozorněte lékaře, pokud užíváte jakýkoli z dále uvedených léčivých přípravků:

- Jiná antidiabetika - buď inzulin nebo derivát sulfonylurey (např. glimepirid nebo glipizid) – Váš lékař může snížit dávku, aby se vyhnul nadměrnému snížení hladiny cukru v krvi (hypoglykémii).
- léčivé přípravky na snížení krevního tlaku (antihypertenziva) včetně diuretik (užívají se k odstranění nadměrného množství vody v těle, též známé jako močopudné přípravky), protože i tento přípravek může snížit tlak krve snížením nadbytku vody v těle. Možné příznaky ztrát přílišného množství tekutin v těle jsou uvedeny v úvodní části „Možné nežádoucí účinky“.
- třezalka tečkovaná (rostlinný přípravek k léčbě deprese).
- karbamazepin, fenytoin nebo fenobarbital (léky používané ke kontrole křečí).
- efavirenz nebo ritonavir (léky používané k léčbě infekce HIV).
- rifampicin (antibiotikum používané k léčbě tuberkulózy).
- cholestyramin (přípravek používaný ke snížení hladiny cholesterolu v krvi). Viz bod 3. Jak se Invokana užívá.
- digoxin nebo digitoxin (léčivé přípravky užívané k léčbě problémů se srdcem). Užíváte-li přípravek Invokana může být nutné sledování hladiny digoxinu nebo digitoxinu v krvi.
- dabigatran (přípravek na zředění krve, který snižuje riziko tvorby krevních sraženin).

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Přípravek Invokana se nemá užívat během těhotenství. Zeptejte se svého lékaře o nejlepším způsobu, jak přestat užívat přípravek Invokana, a způsobu kontroly cukru ve Vaší krvi, jakmile zjistíte, že jste těhotná. Neužívejte přípravek Invokana, pokud kojíte. Promluvte si se svým lékařem, zda přestat kojit, nebo ukončit užívání tohoto přípravku.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Invokana nemá žádný nebo zanedbatelný účinek na schopnost řídit vozidla, jezdit na kole a používat nástroje nebo obsluhovat stroje. Při užívání tohoto léčivého přípravku však byly hlášeny závratě nebo točení hlavy, které mohou ovlivnit Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Užívání přípravku Invokana s léčivými přípravky k léčbě diabetu zvanými deriváty sulfonylurey (např. glimepirid nebo glipizid) nebo inzulinem může zvýšit riziko příliš nízké hladiny cukru v krvi (hypoglykémie). Příznaky zahrnují rozmazané vidění, brnění rtů, třes, pocení, bledost, změnu nálady nebo pocit úzkosti nebo zmatenosti. To může ovlivnit Vaši schopnost řídit, jezdit na kole a používat nástroje nebo obsluhovat stroje. Okamžitě informujte svého lékaře, pokud se u vás objeví jakýkoli příznak nízké hladiny cukru v krvi.

### **Invokana obsahuje laktosu**

Pokud Vám Váš lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

## **3. Jak se Invokana užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Kolik přípravku užívat**

- Počáteční dávka přípravku Invokana je jedna 100mg tableta každý den. Váš lékař rozhodne o tom, zda bude Vaše dávka zvýšena na 300 mg.
- Váš lékař může omezit Vaši dávku na 100 mg, pokud máte problémy s ledvinami.
- Váš lékař stanoví dávku léku, která je pro Vás vhodná.

### **Užívání tohoto přípravku**

- Tabletu spolkněte celou a zapijte polovinou sklenice vody.



- Tabletu můžete užít s jídlem anebo bez jídla. Nejlepší je, pokud užijete svou tabletu před prvním denním jídlem.
- Snažte se užívat tabletu každý den ve stejném čase. Pomůže Vám to si zapamatovat užívání tablety.
- Pokud Vám Váš lékař předepsal kanagliflozin s jakýmkoli sekvestrantem žlučových kyselin jako cholestyramin (přípravek na snížení cholesterolu) měl(a) byste užívat kanagliflozin minimálně 1 hodinu před nebo 4 hodiny až 6 hodin po sekvestrantu žlučových kyselin.

Lékař může předepsat přípravek Invokana spolu s jiným antidiabetikem. Vždy užívejte všechny léčivé přípravky tak, jak Vám lékař doporučil, abyste dosáhl(a) co nejlepšího účinku na Vaše zdraví.

### **Dieta a cvičení**

Pro kontrolu cukrovky se budete muset i nadále řídit doporučeními týkajícími se diety a cvičení od svého lékaře, lékárníka anebo zdravotní sestry. Zejména pokud dodržujete diabetickou dietu ke kontrole tělesné hmotnosti, pokračujte v ní i při užívání tohoto přípravku.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Invokana, než jste měl(a)**

Pokud jste užil(a) více přípravku Invokana než jste měl(a), okamžitě se poraďte s lékařem.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Invokana**

- Zapomenete-li užít dávku, vezměte ji, jakmile si vzpomenete. Je-li však již téměř doba na užití další dávky, dávku vynechejte.
- Nezdvójnasobujte následující dávku (dvě dávky ve stejný den), abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Invokana**

Hladiny cukru v krvi by se mohly zvýšit, pokud přestanete tento přípravek užívat. Nepřestávejte tento přípravek užívat bez porady s lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

### **Přestaňte užívat přípravek Invokana a co nejdříve vyhledejte lékaře, vyskytne-li se u Vás některý z dále uvedených závažných nežádoucích účinků:**

#### **Dehydratace (méně časté, může postihnout až 1 ze 100 osob)**

- Ztráta příliš velkého množství tekutin z těla (dehydratace). Dochází k tomu častěji u starších pacientů (ve věku  $\geq 75$  let), pacientů s potížemi s ledvinami a u pacientů užívajících močopudné přípravky (diuretika).

Možné příznaky dehydratace jsou:

- pocit závratě nebo točení hlavy;
- mdloba nebo pocit závratě nebo omdlávání po postavení se;
- velmi sucho v ústech nebo pocit lepení se jazyka na patro, pocit velké žízně;
- pocit velké slabosti nebo únavy;
- vylučování malého množství nebo žádné moči;
- rychlý tlukot srdce.

**Okamžitě kontaktujte svého lékaře nebo nejbližší zdravotnické zařízení, pokud se u Vás objeví kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:**

**Diabetická ketoacidóza (vzácné, mohou postihnout až 1 z 1000 osob)**

Toto jsou příznaky diabetické ketoacidózy (viz bod 2 Upozornění a opatření)

- zvýšené hladiny „ketolátek“ v moči nebo v krvi;
- rychlý úbytek tělesné hmotnosti;
- pocit na zvracení nebo zvracení;
- bolest břicha;
- nadměrná žízeň;
- rychlé a hluboké dýchání;
- zmatenost;
- neobvyklá ospalost nebo únava;
- nasládlý dech, sladká nebo kovová chuť v ústech, nebo zvláštní zápach moči nebo potu.

Tyto příznaky se mohou objevit bez ohledu na hladinu glukózy v krvi. Lékař může rozhodnout o dočasném nebo úplném ukončení léčby přípravkem Invokana.

**Informujte svého lékaře co nejdříve, pokud se u Vás objeví kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:**

**Hypoglykemie (velmi časté, mohou postihnout více než 1 z 10 osob)**

- nízká hladina cukru v krvi (hypoglykemie) – při užívání tohoto přípravku spolu s inzulinem nebo derivátem sulfonylurey (glimepiridem nebo glipizidem).  
Možné příznaky nízké hladiny cukru v krvi jsou:
  - rozmazané vidění;
  - brnění rtů;
  - třes, pocení, bledost;
  - změna nálady nebo pocit úzkosti nebo pocit zmatenosti.

Lékař Vám poradí, jak léčit nízkou hladinu cukru v krvi a co dělat, pokud máte jakýkoli z výše uvedených příznaků.

**Další nežádoucí účinky:**

**Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)**

- vaginální kvasinková infekce.

**Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)**

- vyrážka nebo zarudnutí penisu nebo předkožky (kvasinková infekce);
- infekce močových cest;
- změny v močení (včetně častějšího močení nebo většího množství vyloučené moči, urgentní potřeba močení, potřeba močení v noci);
- zácpa;
- pocit žízně;
- pocit na zvracení;
- krevní testy mohou odhalit změny v hladinách tuku v krvi (cholesterolu) a nárůst počtu červených krvinek ve Vaší krvi (hematokritu).

**Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)**

- vyrážka nebo červená kůže, která může svědit a může zahrnovat bulky, mokvavou tekutinu nebo puchýře;
- kopřivka;
- krevní testy mohou odhalit změny související s funkcí ledvin (kreatininu nebo urey) nebo s draslíkem;
- krevní testy mohou ukázat zvýšení hodnot fosfátů v krvi;
- zlomenina kosti;
- selhání ledvin (zejména v důsledku velké ztráty tekutin z těla);

- amputace dolní končetiny (především prstu na noze) zejména u pacientů s vysokým rizikem srdečního onemocnění.

#### **Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1000 osob)**

- závažná alergická reakce (může zahrnovat otok obličeje, rtů, úst, jazyka, nebo krku a může vést k obtížím s dýcháním nebo polykáním).

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

### **5. Jak přípravek Invokana uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce za „EXP“ nebo „Použitelné do:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nepoužívejte přípravek Invokana, pokud je obal poškozen nebo nese známky jakéhokoli narušení.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

### **6. Obsah balení a další informace**

#### **Co Invokana obsahuje**

- Léčivou látkou je canagliflozinum.
  - Jedna tableta obsahuje canagliflozinum 100 mg nebo 300 mg.
- Dalšími složkami jsou:
  - Jádro tablety: sodná sůl kroskarmelosy, hyprolosa, laktosa, magnesium-stearát a mikrokrytalická celulóza.
  - Potah tablety: makrogol (3350), polyvinylalkohol, mastek a oxid titaničitý (E171). 100 mg tableta obsahuje také žlutý oxid železitý (E172).

#### **Jak Invokana vypadá a co obsahuje toto balení**

- Invokana 100 mg potahované tablety jsou žluté tablety ve tvaru tobolky o délce 11 mm, s „CFZ“ na jedné straně a „100“ na druhé straně.
- Invokana 300 mg potahované tablety jsou bílé tablety ve tvaru tobolky o délce 17 mm, s „CFZ“ na jedné straně a „300“ na druhé straně.

Invokana je dostupná v perforovaných PVC/Al jedno dávkových blistrech. Dostupné jsou krabičky o velikosti balení 10x 1, 30x 1, 90x 1 nebo 100x 1 tableta.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **Držitel rozhodnutí o registraci**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse

Belgie

**Výrobce**

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Bregnerødvej 133  
DK-3460 Birkerød  
Tlf: +45 45 94 82 82

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Lõõtsa 2  
EE-11415 Tallinn  
Tel: +372 617 7410

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**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

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Oreškovićevo 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**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Mūkusalas iela 101  
Rīga, LV-1004  
Tel: +371 678 93561

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
ul. Hżeczka 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

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Str. Tipografilor nr. 11-15  
Clădirea S-Park, Corp B3-B4, Etaj 3  
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 4042  
SE-16904 Solna  
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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc RRRR}**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.