

**DODATAK I**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Invokana 100 mg filmom obložene tablete

Invokana 300 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Invokana 100 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži kanagliflozin hemihidrat, što odgovara 100 mg kanagliflozina.

*Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:*

Jedna tableta sadrži 39,2 mg laktoze.

Invokana 300 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži kanagliflozin hemihidrat, što odgovara 300 mg kanagliflozina.

*Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:*

Jedna tableta sadrži 117,78 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Invokana 100 mg filmom obložene tablete

Tableta je žute boje, oblika kapsule, duljine približno 11 mm, s trenutnim oslobađanjem i filmom obložena, s "CFZ" na jednoj strani i "100" na drugoj strani.

Invokana 300 mg filmom obložene tablete

Tableta je bijele boje, oblika kapsule, duljine približno 17 mm, s trenutnim oslobađanjem i filmom obložena, s "CFZ" na jednoj strani i "300" na drugoj strani.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Invokana je indicirana u odraslih u dobi od 18 godina i starijih s dijabetesom tipa 2, za poboljšanje regulacije glikemije kao:

Monoterapija

Kada dijeta i tjelovježba sami nisu dostatni za primjerenu regulaciju glikemije u bolesnika u kojih primjena metformina nije prikladna radi nepodnošljivosti ili kontraindikacija.

### Dodatna terapija

Dodatna terapija uz druge lijekove koji snižavaju glukozu uključujući inzulin, kada oni zajedno s dijetom i tjelovježbom nisu dostatni za primjerenu regulaciju glikemije (za dostupne podatke o različitim vrstama dodatnih terapija vidjeti dijelove 4.4, 4.5, i 5.1).

## **4.2 Doziranje i način primjene**

### Doziranje

Preporučena početna doza kanagliflozina je 100 mg jedanput dnevno. Za one bolesnike koji podnose kanagliflozin od 100 mg jedanput dnevno i koji imaju  $eGFR \geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  ili  $CrCl \geq 60 \text{ mL/min}$ , a potrebna im je stroža regulacija glikemije, doza se može povisiti na 300 mg jedanput dnevno peroralno (vidjeti ispod i dio 4.4).

Potreban je oprez u slučaju povećanja doze u bolesnika starosti  $\geq 75$  godina, u bolesnika s poznatom kardiovaskularnom bolešću ili u drugih bolesnika za koje početna kanagliflozinom izazvana diureza predstavlja rizik (vidjeti dio 4.4). Prije početka liječenja kanagliflozinom, u bolesnika s dokazanom deplecijom volumena, preporučuje se korekcija tog stanja (vidjeti dio 4.4).

Kad se kanagliflozin koristi kao dodatna terapija s inzulinom ili inzulinskim sekretagogom (npr. sulfonilurejom), može se razmotriti primjena niže doze inzulina ili inzulinskog sekretagoga, kako bi se smanjio rizik pojave hipoglikemije (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

### Stariji ( $\geq 65$ godina starosti)

Mora se uzeti u obzir funkcija bubrega i rizik pojave deplecije volumena (vidjeti dio 4.4).

### Oštećenje bubrega

U bolesnika s  $eGFR 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  do  $< 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  ili s  $CrCl 60 \text{ mL/min}$  do  $< 90 \text{ mL/min}$ , nije potrebna prilagodba doze.

Kanagliflozin ne smiju započinjati uzimati bolesnici s  $eGFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  ili  $CrCl < 60 \text{ mL/min}$ . Bolesnicima koji podnose kanagliflozin i čiji  $eGFR$  padne dugotrajno ispod  $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  ili  $CrCl 60 \text{ mL/min}$ , doza kanagliflozina mora se prilagoditi ili održavati na 100 mg jedanput dnevno. Liječenje kanagliflozinom mora se prekinuti u slučaju da je  $eGFR$  dugotrajno ispod  $45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  ili je  $CrCl$  dugotrajno ispod  $45 \text{ mL/min}$  (vidjeti dijelove 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

Kanagliflozin također ne smiju uzimati bolesnici sa završnim stadijem bubrežne bolesti ili bolesnici na dijalizi, jer se ne očekuje da će biti učinkovit u toj populaciji (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

### Oštećenje jetre

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre, prilagodba doze nije potrebna.

Kanagliflozin nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem jetre, te se njegova primjena u tih bolesnika ne preporučuje (vidjeti dio 5.2).

### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost kanagliflozina u djece u dobi ispod 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

### Način primjene

Peroralna primjena

Invokana se mora uzeti peroralno jedanput na dan, najbolje prije prvog obroka u danu. Tablete se moraju progutati cijele.

U slučaju da propusti dozu, bolesnik ju treba uzeti čim se sjeti; međutim, ne smije se uzeti dvostruka doza u istom danu.

### 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### Općenito

Invokana nije ispitana u bolesnika s dijabetesom tipa 1, stoga se ne preporučuje njeno uzimanje u ovih bolesnika.

Invokana se ne smije uzimati za liječenje dijabetičke ketoacidoze jer u tom slučaju nije učinkovita.

#### Oštećenje bubrega

Djelotvornost kanagliflozina ovisi o bubrežnoj funkciji, te je smanjena u bolesnika koji imaju umjereno oštećenje bubrega i vjerojatno nije prisutna u bolesnika sa teškim oštećenjem bubrega (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika s  $eGFR < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$  ili s  $CrCl < 60 \text{ mL/min}$ , prijavljena je veća incidencija nuspojava povezanih s deplecijom volumena (npr. posturalna omaglica, ortostatska hipotenzija, hipotenzija), naročito u onih na dozi od 300 mg. Dodatno, u takvih bolesnika prijavljeno je više događaja povišenog kalija i veće povišenje serumskog kreatinina i dušika iz ureje u krvi (BUN) (vidjeti dio 4.8).

Stoga se u bolesnika s  $eGFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  ili  $CrCl < 60 \text{ mL/min}$  doza kanagliflozina mora ograničiti na 100 mg jedanput dnevno, a kanagliflozin ne smiju uzimati bolesnici s  $eGFR < 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  ili  $CrCl < 45 \text{ mL/min}$  (vidjeti dio 4.2). Kanagliflozin nije ispitan pri teškom oštećenju bubrega ( $eGFR < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  ili  $CrCl < 30 \text{ mL/min}$ ) ili u završnom stadiju bubrežne bolesti.

Preporučena je nadzor bubrežne funkcije prema sljedećem:

- Prije početka liječenja kanagliflozinom i nakon toga najmanje godišnje, (vidjeti dijelove 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2)
- Prije početka liječenja konkomitantnim lijekovima koji mogu smanjiti bubrežnu funkciju i periodično nakon toga
- Za bubrežnu funkciju kojoj predstoji umjereno oštećenje bubrega, najmanje 2 puta do 4 puta godišnje. Ako bubrežna funkcija padne trajno ispod  $eGFR 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  ili  $CrCl < 45 \text{ mL/min}$ , liječenje kanagliflozinom mora se prekinuti.

#### Primjena u bolesnika s rizikom pojave nuspojava povezanih s deplecijom volumena

Zbog svog mehanizma djelovanja, kanagliflozin, povećavajući ekskreciju glukoze urinom (UGE) inducira osmotsku diurezu, što može reducirati intravaskularni volumen i smanjiti krvni tlak (vidjeti dio 5.1). U kontroliranim kliničkim ispitivanjima kanagliflozina, povećanje nuspojava povezanih s deplecijom volumena (npr. posturalna omaglica, ortostatska hipotenzija, hipotenzija) češće je primijećeno uz dozu od 300 mg i češće su zabilježene u prva tri mjeseca (vidjeti dio 4.8).

Potreban je oprez u bolesnika kod kojih kanagliflozinom izazvano smanjenje krvnog tlaka može predstavljati rizik, poput bolesnika s poznatom kardiovaskularnom bolešću, bolesnika s  $eGFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , bolesnika na antihipertenzivnoj terapiji s anamnezom hipotenzije, bolesnika na diureticima ili u starijih bolesnika ( $\geq 65$  godina starosti) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Zbog deplecije volumena, obično je primijećeno malo smanjenje srednje vrijednosti  $eGFR$  tijekom prvih 6 tjedana nakon početka liječenja kanagliflozinom. U bolesnika koji su osjetljivi na veće redukcije intravaskularnog volumena, kao što je opisano iznad, ponekad su primijećena veća smanjenja  $eGFR$  ( $> 30\%$ ), uz naknadna poboljšanja, koja su manje često zahtijevala prekid liječenja kanagliflozinom (vidjeti dio 4.8).

Bolesnicima se mora savjetovati da prijave simptome deplecije volumena. Ne preporučuje se primjena kanagliflozina u bolesnika koji uzimaju diuretike Henleove petlje (vidjeti dio 4.5), ili u onih koji imaju depleciju volumena, npr. zbog akutne bolesti (poput gastrointestinalne bolesti).

Za bolesnike koji uzimaju kanagliflozin, u slučaju interkurentnih stanja koja mogu dovesti do deplecije volumena (poput gastrointestinalne bolesti), preporučuje se pažljivo praćenje stanja volumena (npr. tjelesni pregledi, mjerenja krvnog tlaka, laboratorijska ispitivanja uključujući ispitivanja bubrežne funkcije) i elektrolita u serumu. Može se razmotriti privremeni prekid liječenja kanagliflozinom za bolesnike u kojih se razvije deplecija volumena tijekom liječenja kanagliflozinom do popravka stanja. Ukoliko je liječenje prekinuto, u obzir treba uzeti čest nadzor glukoze.

#### Dijabetička ketoacidoza

U bolesnika liječenih SGLT2 inhibitorima, uključujući kanagliflozin, prijavljeni su rijetki slučajevi dijabetičke ketoacidoze (DKA), uključujući slučajeve opasne po život i slučajeve sa smrtnim ishodom. U brojnim slučajevima stanje se očitivalo atipično, uz samo umjereno povišene vrijednosti glukoze u krvi, ispod 14 mmol/l (250 mg/dl). Nije poznato je li vjerojatnost pojave DKA veća pri višim dozama kanagliflozina.

U slučaju pojave nespecifičnih simptoma poput mučnine, povraćanja, anoreksije, boli u abdomenu, prekomjerne žeđi, otežanog disanja, konfuzije, neuobičajenog umora ili pospanosti mora se razmotriti rizik od dijabetičke ketoacidoze. Ako se pojave ovi simptomi, potrebno je ustvrditi radi li se u bolesnika o ketoacidozi, neovisno o razini glukoze u krvi.

U bolesnika u kojih se sumnja na DKA ili je ista dijagnosticirana, liječenje kanagliflozinom treba odmah prekinuti.

Liječenje treba privremeno prekinuti u bolesnika koji su hospitalizirani zbog velikih kirurških zahvata ili akutnih ozbiljnih bolesti. U oba slučaja, liječenje kanagliflozinom može se ponovno započeti nakon što se bolesnikovo stanje stabiliziralo.

Prije početka liječenja kanagliflozinom, potrebno je u anamnezi bolesnika razmotriti moguće predisponirajuće faktore za ketoacidozu.

Bolesnici koji mogu biti pod većim rizikom od DKA uključuju bolesnike s niskom rezervom funkcije beta-stanica (npr. bolesnici s dijabetesom tipa 2 koji imaju nisku razinu C-peptida ili bolesnici s latentnom autoimunim dijabetesom u odraslih (engl. *latent autoimmune diabetes in adults*, LADA) ili bolesnici s pankreatitisom u anamnezi), bolesnike sa stanjima koja dovode do ograničenog unosa hrane ili teške dehidracije, bolesnike kojima su snižene doze inzulina i bolesnike s povećanim zahtjevima za inzulinom zbog akutne bolesti, kirurškog zahvata ili zlouporabe alkohola. SGLT2 inhibitore treba primjenjivati s oprezom u ovih bolesnika.

Ponovno započinjanje liječenja SGLT2 inhibitorima u bolesnika s prethodnom pojavom DKA tijekom liječenja SGLT2 inhibitorima se ne preporučuje, osim ako nije identificiran i razriješen drugi jasni precipitirajući faktor.

Sigurnost i djelotvornost kanagliflozina u bolesnika s dijabetesom tipa 1 nisu ustanovljene te se kanagliflozin ne smije primjenjivati u liječenju bolesnika s dijabetesom tipa 1. Ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja ukazuju da se DKA javlja s čestom učestalošću u bolesnika s dijabetesom tipa 1 koji se liječe SGLT2 inhibitorima.

#### Povišen hematokrit

Tijekom liječenja kanagliflozinom uočeno je povišenje hematokrita (vidjeti dio 4.8); stoga, nalaže se oprez u bolesnika čiji je hematokrit već povišen.

#### Stariji ( $\geq 65$ godina starosti)

Stariji bolesnici mogu imati veći rizik za depleciju volumena, obzirom na veću vjerojatnost da se liječe diureticima i da imaju oštećenu funkciju bubrega. U bolesnika starosti  $\geq 75$  godina, prijavljena je veća

incidencija nuspojava povezanih s deplecijom volumena (npr. posturalna omaglica, ortostatska hipotenzija, hipotenzija). Dodatno, u takvih bolesnika prijavljena su veća smanjenja eGFR (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

#### Genitalne gljivične infekcije

Sukladno mehanizmu inhibicije kotransportera natrij glukoza 2 (SGLT2) s porastom UGE, u kliničkim ispitivanjima prijavljena je vulvovaginalna kandidijaza u žena, a u muškaraca balanitis ili balanopostitis (vidjeti dio 4.8). I u muških i ženskih bolesnika s genitalnim gljivičnim infekcijama u anamnezi, infekcije su se češće razvijale. Javili su se balanitis ili balanopostitis, naročito u neobrezanih muških bolesnika. U rijetkim slučajevima, prijavljena je fimozna te je u nekim slučajevima izvršeno obrezivanje. Većinu genitalnih gljivičnih infekcija liječilo se topikalnim antimikoticima, bilo da je lijek propisao liječnik ili su se bolesnici liječili sami, uz nastavak liječenja lijekom Invokana.

#### Amputacije donjih ekstremiteta

U dugotrajnim kliničkim ispitivanjima koja su u tijeku, a u kojima se ispituje primjena kanagliflozina u bolesnika s dijabetesom tipa 2 i kardiovaskularnom bolešću ili visokim rizikom za kardiovaskularnu bolest, zabilježen je porast broja slučajeva amputacija donjih ekstremiteta (primarno nožnog prsta) u bolesnika liječenih kanagliflozinom.

Budući da osnovni mehanizam još nije ustanovljen, faktori rizika, osim općih faktora rizika, za amputacije nisu poznati. Međutim, kao mjere opreza treba uzeti u obzir pažljivo praćenje bolesnika s većim rizikom za amputacije, te savjetovanje bolesnika o važnosti rutinske preventivne njege stopala i održavanja primjerene hidratacije. U bolesnika kod kojih se razviju događaji koji prethode amputaciji poput kožnog čira na donjim ekstremitetima, infekcije, osteomijelitisa ili gangrene, u obzir se također može uzeti prekid liječenja kanagliflozinom.

#### Zatajenje srca

Iskustvo s klasifikacijom New York Heart Association (NYHA) III je ograničeno, a nema iskustva u kliničkim ispitivanjima s kanagliflozinom u klasifikaciji NYHA IV.

#### Laboratorijski nalazi mokraće

Zbog mehanizma djelovanja, bolesnici koji uzimaju kanagliflozin imati će pozitivan nalaz glukoze u mokraći.

#### Nepodnošenje laktoze

Tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Farmakodinamičke interakcije

##### Diuretici

Kanagliflozin može dodatno djelovati na učinak diuretika i može povećati rizik pojave dehidracije i hipotenzije (vidjeti dio 4.4).

##### Inzulin i inzulinski sekretagozi

Inzulin i inzulinski sekretagozi, poput sulfonilureja, mogu uzrokovati hipoglikemiju. Stoga, može biti potrebna niža doza inzulina i inzulinskih sekretagoga, kako bi se smanjio rizik za pojavu hipoglikemije kada se primjenjuju u kombinaciji s kanagliflozinom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

#### Farmakokinetičke interakcije

##### Djelovanje drugih lijekova na kanagliflozin

Metabolizam kanagliflozina odvija se prvenstveno putem glukoronidne konjugacije posredovane UDP glukuronozil transferazom 1A9 (UGT1A9) i 2B4 (UGT2B4). Kanagliflozin prenosi P-glikoprotein (P-gp) i protein otpornosti na rak dojke (BCRP, od engl. *Breast Cancer Resistance Protein*).

Induktori enzima (poput gospine trave [*Hypericum perforatum*], rifampicin, barbiturati, fenitoin, karbamazepin, ritonavir, efavirenz) mogu dovesti do smanjene izloženosti kanagliflozinu. Nakon istovremene primjene kanagliflozina s rifampicinom (induktor različitih aktivnih transportera i enzima koji metaboliziraju lijekove), primijećeno je smanjenje sistemske izloženosti kanagliflozinu (AUC) i vršne koncentracije ( $C_{max}$ ) od 51% i 28%. Ovo smanjenje izloženosti kanagliflozinu može smanjiti djelotvornost.

U slučaju da se kombinirani induktori ovih UGT enzima i transportnih proteina moraju primijeniti istodobno s kanagliflozinom, prikladno je praćenje regulacije glikemije radi procjene odgovora na kanagliflozin. U slučaju da se induktori ovih UGT enzima moraju primijeniti istodobno s kanagliflozinom, u obzir se može uzeti povećanje doze na 300 mg jedanput na dan, ako bolesnici trenutno podnose kanagliflozin od 100 mg jedanput na dan, imaju  $eGFR \geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ili  $CrCl \geq 60$  mL/min, te zahtijevaju dodatnu regulaciju glikemije. U bolesnika s  $eGFR 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ili  $CrCl 45$  mL/min do  $< 60$  mL/min koji uzimaju kanagliflozin od 100 mg, koji istovremeno primaju terapiju induktorima UGT enzima i koji zahtijevaju dodatnu regulaciju glikemije, u obzir treba uzeti druge lijekove za snižavanje glukoze (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Kolestiramin potencijalno može dovesti do smanjenja izloženosti kanagliflozinu. Doziranje kanagliflozina mora biti barem 1 sat prije ili 4-6 sati nakon primjene sekvestranta žučne kiseline kako bi se na minimum smanjilo moguće međudjelovanje s njihovom apsorpcijom.

Ispitivanja interakcija pokazuju da metformin ne mijenja farmakokinetiku kanagliflozina, hidrolortiazida, oralnih kontraceptiva (etinilestradiol i levonorgestrol), ciklosporina, i/ili probenecida.

#### Učinci kanagliflozina na druge lijekove

**Digoksin:** Kombinacija kanagliflozina od 300 mg jedanput na dan tijekom 7 dana s jednom dozom digoksina od 0,5 mg nakon čega je slijedilo 0,25 mg na dan tijekom 6 dana dovelo je do 20%-tnog povećanja AUC i 36%-tnog povećanja  $C_{max}$  digoksina, vjerojatno zbog P-gp inhibicije. Primijećeno je da kanagliflozin inhibira P-gp *in vitro*. Bolesnike koji uzimaju digoksin ili druge srčane glikozide (npr. digitoksin) mora se prikladno pratiti.

**Dabigatran:** Učinak konkomitantne primjene kanagliflozina (slabi P-gp inhibitor) na dabigatran eteksilat (P-gp supstrat) nije ispitan. Kako koncentracije dabigatrana mogu biti povišene u prisutnosti kanagliflozina, kad se dabigatran kombinira s kanagliflozinom mora se provoditi praćenje (traženje znakova krvarenja ili anemije).

**Simvastatin:** Kombinacija kanagliflozina od 300 mg jedanput na dan tijekom 6 dana s jednom dozom simvastatina (supstrat CYP3A4) od 40 mg dovelo je do 12%-tnog povećanja AUC i 9%-tnog povećanja  $C_{max}$  simvastatina, te 18%-tnog povećanja AUC i 26%-tnog povećanja  $C_{max}$  kiseline simvastatina. Povećanje izloženosti simvastatinu i kiselinu simvastatina ne smatra se klinički značajnim.

Inhibicija BCRP-a kanagliflozinom ne može se isključiti u crijevima te se stoga povišena izloženost može pojaviti za lijekove koje prenosi BCRP, npr. određenim statinima poput rosuvastatina i nekim lijekovima protiv raka.

U ispitivanjima interakcija, kanagliflozin u stanju dinamičke ravnoteže nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku metformina, oralnih kontraceptiva (etinilestradiol i levonorgestrol), glibenklamida, paracetamola, hidroklorotiazida ili varfarina.

#### Interferencija s lijekovima/laboratorijskim pretragama

##### 1,5-AG testovi

Povišenja ekskrecije glukoze urinom uz lijek Invokana mogu lažno sniziti razine 1,5-anhidroglucitola (1,5-AG) te mjerenja 1,5-AG učiniti nepouzdanima u procjeni kontrole glikemije. Stoga se 1,5-AG testovi ne smiju koristiti u svrhu procjene kontrole glikemije u bolesnika na kanagliflozinu. Za dodatne detalje bilo bi poželjno kontaktirati pojedinog proizvođača 1,5-AG testa.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Nema podataka o primjeni kanagliflozina u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Kanagliflozin se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće. Liječenje kanagliflozinom mora se prekinuti ako se ustanovi trudnoća.

### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se kanagliflozin i/ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Dostupni farmakodinamski/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se kanagliflozin/metaboliti izlučuju u mlijeko, kao i farmakološki posredovani učinci u dojene mladunčadi i mladih štakora izloženih kanagliflozinu (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Kanagliflozin se ne bi trebao primjenjivati tijekom dojenja.

### Plodnost

Djelovanje kanagliflozina na plodnost u ljudi nije ispitano. U ispitivanjima na životinjama nije zamijećeno djelovanje na plodnost (vidjeti dio 5.3).

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kanagliflozin ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, kad se kanagliflozin uzima kao dodatna terapija uz inzulin ili inzulinski sekretagog, bolesnike treba upozoriti na rizik pojave hipoglikemije i na povišeni rizik za pojavu nuspojava povezanih s deplecijom volumena, poput posturalne omaglice (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8).

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost kanagliflozina bila je procijenjena u 10 285 bolesnika s dijabetesom tipa 2, s uključenih 3139 bolesnika liječenih kanagliflozinom od 100 mg i 3506 bolesnika liječenih kanagliflozinom od 300 mg, koji su primili lijek u devet dvostruko slijepih, kontroliranih ispitivanja faze 3.

Primarna procjena sigurnosti i podnošljivosti provedena analizom udruženih podataka (n = 2313) iz četiri 26-tjedna placebo kontrolirana klinička ispitivanja (monoterapija i dodatna terapija s metforminom, metforminom i sulfonilurejom, i metforminom i pioglitazonom). Najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja bile su hipoglikemija u kombinaciji s inzulinom ili sulfonilurejom, vulvovaginalna kandidijaza, infekcija mokraćnog sustava, poliurija ili polakizurija (npr. učestalo mokrenje). Nuspojave koje su dovele do prekida liječenja kod  $\geq 0,5\%$  svih bolesnika liječenih kanagliflozinom u ovim ispitivanjima bile su vulvovaginalna kandidijaza (0,7% ženskih bolesnika) i balanitis ili balanopostitis (0,5% muških bolesnika). Dodatne analize sigurnosti (uključujući dugotrajne podatke) iz podataka cijelog programa za kanagliflozin (placebo i aktivno kontrolirana ispitivanja) bila su provedena radi procjene prijavljenih nuspojava da bi se prepoznale nuspojave (vidjeti tablicu 1) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

### Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave u tablici 1 temelje se na analizi udruženih podataka iz četiri 26-tjedna placebo kontrolirana ispitivanja (n = 2313) opisana iznad. Nuspojave prijavljene tijekom primjene kanagliflozina nakon stavljanja u promet u svijetu su također uključene u ovu tablicu. Niže navedene nuspojave, poredane su prema učestalosti i klasifikaciji organskih sustava (SOC). Kategorije učestalosti su definirane prema sljedećem sporazumu: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  to  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).



**Tablica 1: Tablični popis nuspojava (MedDRA) iz placebo kontroliranih ispitivanja<sup>a</sup> i iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet**

<b>Klasifikacija organskih sustava</b> Učestalost	<b>Nuspojava</b>
<b><i>Poremećaj imunološkog sustava</i></b>	
rijetko	Anafilaktička reakcija
<b><i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i></b>	
vrlo često	Hipoglikemija u kombinaciji s inzulinom ili sulfonilurejom
manje često	Dehidracija*
rijetko	Dijabetička ketoacidoza**
<b><i>Poremećaji živčanog sustava</i></b>	
manje često	Posturalna omaglica*, sinkopa*
<b><i>Krvožilni poremećaji</i></b>	
manje često	Hipotenzija*, ortostatska hipotenzija*
<b><i>Poremećaji probavnog sustava</i></b>	
često	Konstipacija, žed <sup>b</sup> , mučnina
<b><i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i></b>	
manje često	Osip <sup>c</sup> , urtikarija
rijetko	Angioedem <sup>d</sup>
<b><i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i></b>	
manje često	Fraktura kostiju <sup>e</sup>
<b><i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i></b>	
često	Poliurija ili polakizurija <sup>f</sup> , infekcija mokraćnog sustava (pijelonefritis i urosepsa prijavljeni nakon stavljanja lijeka u promet)
manje često	Zatajenje bubrega (većinom u kontekstu deplecije volumena)
<b><i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i></b>	
vrlo često	Vulvovaginalna kandidijaza*** <sup>g</sup>
često	Balanitis ili balanopostitis*** <sup>h</sup>
<b><i>Pretrage</i></b>	
često	Dislipidemija <sup>i</sup> , povišen hematokrit*** <sup>j</sup>
manje često	Povišen kreatinin u krvi*** <sup>k</sup> , povišena urea u krvi*** <sup>l</sup> , povišen kalij u krvi*** <sup>m</sup> , povišeni fosfati u krvi <sup>n</sup>
<b><i>Operativni i medicinski postupci</i></b>	
manje često	Amputacije donjih udova (većinom nožnog prsta) naročito u bolesnika s visokim rizikom za bolesti srca

- 
- \* Povezano s deplecijom volumena; vidjeti dio 4.4.
  - \*\* Vidjeti dio 4.4.
  - a Profili sigurnosnih podataka iz individualnih pivotalnih ispitivanja (uključujući ispitivanja u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega; u starijih bolesnika  $\geq 55$  godina starosti do  $\leq 80$  godina starosti]; u bolesnika s povećanim CV-rizikom) općenito su u skladu s nuspojavama identificiranima u ovoj tablici.
  - b Žeđ uključuje pojmove žeđ, suha usta i polidipsija.
  - c Osip uključuje pojmove eritemni osip, generalizirani osip, makularni osip, makulopapularni osip, papularni osip, pruritički osip, pustularni osip i vezikularni osip.
  - d Temeljeno na iskustvu nakon stavljanja kanagliflozina u promet.
  - e Fraktura kostiju bila je prijavljena u 0,7% i 0,6% za kanagliflozin od 100 mg odnosno 300 mg, u usporedbi s 0,3% za placebo. Za dodatne informacije, vidjeti dio frakture kostiju, niže.
  - f Poluriija ili polakizuriija uključuju termine poliuriija, polakizuriija, žurno mokrenje, nokturija i povećano stvaranje mokraće.
  - g Vulvovaginalna kandidijaza uključuje termine vulvovaginalna kandidijaza, vulvovaginalna gljivična infekcija, vulvovaginitis, vaginalna infekcija, vulvitis i genitalna gljivična infekcija.
  - h Balanitis ili balanopostitis uključuju termine balanitis, balanopostitis, kandidni balanitis i genitalna gljivična infekcija.
  - i Srednji postotak porasta u odnosu na početnu vrijednost za kanagliflozin od 100 mg odnosno 300 mg *naspram* placeba, bio je za ukupni kolesterol 3,4% i 5,2% *naspram* 0,9%; HDL kolesterol 9,4% i 10,3% *naspram* 4,0%; LDL kolesterol 5,7% i 9,3% *naspram* 1,3%; ne HDL kolesterol 2,2% i 4,4% *naspram* 0,7%; trigliceride 2,4% i 0,0% *naspram* 7,6%.
  - j Srednje vrijednosti promjene hematokrita u odnosu na početnu bila je 2,4% i 2,5% za kanagliflozin od 100 mg odnosno 300 mg *naspram* 0,0% za placebo.
  - k Srednje vrijednosti postotka promjene kreatinina u odnosu na početnu bila je 2,8% i 4,0% za kanagliflozin od 100 mg odnosno 300 mg *naspram* 1,5% za placebo.
  - l Srednje vrijednosti postotka promjene urea nitrata u krvi u odnosu na početnu bila je 17,1% i 18,0% za kanagliflozin od 100 mg odnosno 300 mg *naspram* 2,7% za placebo.
  - m Srednje vrijednosti postotka promjene kalija u krvi u odnosu na početnu bila je 0,5% i 1,0% za kanagliflozin od 100 mg odnosno 300 mg *naspram* 0,6% za placebo.
  - n Srednje vrijednosti postotka promjene fosfata u krvi u odnosu na početnu bila je 3,6% i 5,1% za kanagliflozin od 100 mg odnosno 300 mg *naspram* 1,5% za placebo.

### Opis odabranih nuspojava

#### Nuspojave povezane s deplecijom volumena

U analizi udruženih podataka iz četiri 26-tjedna placebo kontrolirana ispitivanja incidencija svih nuspojava povezanih s deplecijom volumena (npr. posturalna omaglica, ortostatska hipotenzija, hipotenzija, dehidracija i sinkopa) bila je 1,2% za kanagliflozin od 100 mg, 1,3% za kanagliflozin od 300 mg i 1,1% za placebo. Incidencija uz liječenje kanagliflozinom u dva aktivno kontrolirana ispitivanja bila je slična komparatorima.

U ciljanom kardiovaskularnom ispitivanju, u kojem su bolesnici općenito bili stariji i imali su veću stopu komplikacija dijabetesa, incidencija nuspojava povezanih s deplecijom volumena bila je 2,8% uz kanagliflozin od 100 mg; 4,6% uz kanagliflozin od 300 mg i 1,9% za placebo.

U svrhu procjene faktora rizika za te nuspojave, provedena je veća analiza udruženih podataka (N = 9439) bolesnika iz osam kontroliranih ispitivanja faze 3 uključujući obje doze kanagliflozina. U ovoj udruženoj analizi, bolesnici na diureticima Henleove petlje, bolesnici s početnom vrijednosti eGFR 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> do < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> i bolesnici starosti  $\geq 75$  godina imali su općenito veće incidencije ovih nuspojava. Za bolesnike na diureticima Henleove petlje, incidencije su bile 3,2% uz kanagliflozin od 100 mg i 8,8% uz kanagliflozin od 300 mg u usporedbi s 4,7% u kontrolnoj skupini. Za bolesnike s početnom vrijednosti eGFR 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> do < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, incidencije su bile 4,8% uz kanagliflozin od 100 mg i 8,1% uz kanagliflozin od 300 mg u usporedbi s 2,6% u kontrolnoj skupini. U bolesnika starosti  $\geq 75$  godina, incidencije su bile 4,9% uz kanagliflozin od 100 mg i 8,7% uz kanagliflozin od 300 mg u usporedbi s 2,6% u kontrolnoj skupini (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

U ciljanom kardiovaskularnom ispitivanju i većoj analizi udruženih podataka, prekidi liječenja zbog nuspojava povezanih s deplecijom volumena i zbog ozbiljnih nuspojava povezanih s deplecijom volumena, nisu porasli uz kanagliflozin.

### Hipoglikemija uz dodatnu terapiju s inzulinom ili inzulinskim sekretagogom

Među liječenim skupinama uključujući placebo, učestalost hipoglikemije bila je niska (prilžno 4%), u monoterapiji ili u dodatnoj terapiji uz metformin. U slučaju kad je kanagliflozin dodan uz terapiju inzulinom, primijećena je hipoglikemija u 49,3%; 48,2% i 36,8% bolesnika liječenih kanagliflozinom od 100 mg, kanagliflozinom od 300 mg odnosno placebo, a teška hipoglikemija javila se u 1,8%; 2,7% i 2,5% bolesnika liječenih kanagliflozinom od 100 mg, kanagliflozinom od 300 mg odnosno placebo. U slučaju kad je kanagliflozin dodan uz terapiju sulfonilurejom, hipoglikemija je primijećena u 4,1%; 12,5% i 5,8% bolesnika liječenih kanagliflozinom od 100 mg, kanagliflozinom od 300 mg, odnosno placebo (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

### Genitalne gljivične infekcije

Vulvovaginalna kandidijaza (uključujući vulvovaginitis i vulvovaginalnu gljivičnu infekciju) bila je prijavljena u 10,4% i 11,4% ženskih bolesnika liječenih kanagliflozinom od 100 mg odnosno kanagliflozinom od 300 mg, u usporedbi s 3,2% u placebo liječenih ženskih bolesnika. Većina prijavljenih vulvovaginalnih kandidijaza pojavila se tijekom prva četiri mjeseca liječenja kanagliflozinom. Među ženskim bolesnicima koje uzimaju kanagliflozin; 2,3% je doživjelo više od jedne infekcije. Općenito, 0,7% svih ženskih bolesnika prekinulo je uzimanje kanagliflozina zbog vulvovaginalnih kandidijaza (vidjeti dio 4.4).

Kandidni balanitis ili balanopostitis bili su prijavljeni u 4,2% i 3,7% muških bolesnika liječenih kanagliflozinom od 100 mg odnosno kanagliflozinom od 300 mg, u usporedbi s 0,6% u muških bolesnika liječenih placebo. Među muškim bolesnicima koji uzimaju kanagliflozin 0,9% imalo je više od jedne infekcije. Općenito, 0,5% muških bolesnika prekinulo je uzimanje kanagliflozina zbog kandidnog balanitisa ili balanopostitisa. U rijetkim slučajevima, prijavljena je fimoz, te je u nekim slučajevima izvršeno obrezivanje (vidjeti dio 4.4).

### Infekcije mokraćnog sustava

Infekcije mokraćnog sustava bile su češće prijavljene za kanagliflozin od 100 mg i 300 mg (5,9% odnosno 4,3%) u usporedbi s 4,0% s placebo. Većina infekcija bile su blage do umjerene bez povećanja pojave ozbiljnih nuspojava. Ispitanici su odgovorili na standardna liječenja nastavljajući liječenje kanagliflozinom.

### Frakture kostiju

U kardiovaskularnom ispitivanju sa 4327 bolesnika s poznatim ili s visokim rizikom za kardiovaskularnu bolest, stope incidencije fraktura kostiju bile su 1,6; 1,6 i 1,1 na 100 bolesnik-godina izloženosti kanagliflozinu od 100 mg, kanagliflozinu od 300 mg odnosno placebo, s neuravnoteženim frakturama koje su se inicijalno javile tijekom prvih 26 tjedana terapije. U drugim ispitivanjima dijabetesa tipa 2 s kanagliflozinom, koja su uključila opću populaciju s dijabetesom od oko 5800 bolesnika, nije uočena razlika u riziku za frakture u odnosu na kontrolu. Nakon 104 tjedna liječenja, kanagliflozin nije štetno utjecao na mineralnu gustoću kostiju.

### Posebne populacije

#### Stariji ( $\geq 65$ godina starosti)

Analizom udruženih podataka osam placebo kontroliranih i aktivno kontroliranih ispitivanja, sigurnosni profil u starijih bolesnika općenito je u skladu s onim u mlađih bolesnika. Bolesnici starosti  $\geq 75$  godina imali su veću incidenciju nuspojava povezanih s deplecijom volumena (poput posturalne omaglice, ortostatske hipotenzije, hipotenzije) s incidencijama od 4,9%; 8,7% i 2,6% uz kanagliflozin od 100 mg, kanagliflozin od 300 mg, odnosno u kontrolnoj skupini. Snižanja eGFR (-3,6% i -5,2%) bila su prijavljena s kanagliflozinom od 100 mg odnosno kanagliflozinom od 300 mg, u usporedbi s kontrolnom skupinom (-3,0%) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

#### Oštećenje bubrega (eGFR $< 60$ mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ili CrCl $< 60$ mL/min)

Bolesnici s početnom vrijednosti eGFR  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ili s CrCl  $< 60$  mL/min imali su veću incidenciju nuspojava povezanih s deplecijom volumena (npr. posturalna omaglica, ortostatska hipotenzija, hipotenzija) uz kanagliflozin od 100 mg, kanagliflozin od 300 mg, odnosno placebo s incidencijama od 4,7%; 8,1% i 1,5% (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Ukupna incidencija povišenog kalija u serumu bila je viša u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega uz kanagliflozin od 100 mg, kanagliflozin od 300 mg, odnosno placebo s incidencijama od 7,5%; 12,3% i 8,1%. Općenito, povišenja su bila prolazna i nisu zahtijevala posebno liječenje.

Povišenja kreatinina u serumu od 10-11% i BUN-a oko 12% primijećena su s obje doze kanagliflozina. Udio bolesnika s većim smanjenjima eGFR (> 30%) u bilo kojem trenutku tijekom liječenja kanagliflozinom od 100 mg, kanagliflozinom od 300 mg, odnosno placebo bio je 9,3%; 12,2% i 4,9%. Na kraju ispitivanja 3,0% bolesnika liječenih kanagliflozinom od 100 mg, 4,0% kanagliflozinom od 300 mg i 3,3% placebo imalo je takva smanjenja (vidjeti dio 4.4).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

## **4.9 Predoziranje**

Pojedinačne doze do 1600 mg kanagliflozina u zdravih ispitanika i kanagliflozina od 300 mg dva puta na dan, tijekom 12 tjedana u bolesnika s dijabetesom tipa 2, općenito su bile dobro podnošene.

#### Liječenje

U slučaju predoziranja, opravdano je primijeniti uobičajene potporne mjere, npr. ukloniti neapsorbirani lijek iz gastrointestinalnog sustava, vršiti klinički nadzor, te po potrebi uvesti kliničke mjere. Kanagliflozin se zanemarivo uklonio tijekom 4-satne hemodijalize. Ne očekuje se da će kanagliflozin biti podložan uklanjanju peritonealnom dijalizom.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje dijabetesa, ostali lijekovi za sniženje glukoze u krvi, isključujući inzuline. ATK oznaka: A10BX11.

#### Mehanizam djelovanja

SGLT2 transporter, eksprimiran u proksimalnim bubrežnim tubulima, odgovoran je za većinu reapsorpcije filtrirane glukoze iz tubularnog lumena. Pokazalo se da bolesnici s dijabetesom imaju povišenu reapsorpciju glukoze u bubrezima što može doprinijeti trajno povišenim koncentracijama šećera u krvi. Kanagliflozin je oralno djelujući inhibitor SGLT2. Inhibirajući SGLT2, kanagliflozin smanjuje reapsorpciju filtrirane glukoze i smanjuje prag bubrega za glukozu ( $RT_G$ ), na taj način povisuje UGE, smanjujući povišene koncentracije glukoze u plazmi putem ovog o inzulinu neovisnog mehanizma u bolesnika s dijabetesom tipa 2. Povišen UGE putem SGLT2 inhibicije također se prenosi na osmotsku diurezu, s diuretskim učinkom koji dovodi do smanjenja sistoličkog krvnog tlaka; povišenje UGE rezultira gubitkom kalorija i zbog toga sa smanjenjem tjelesne težine, kako je bilo pokazano u ispitivanjima s bolesnicima s dijabetesom tipa 2.

Djelovanje kanagliflozina na povišenje UGE izravno smanjujući glukozu u plazmi neovisno je o inzulinu. U kliničkim ispitivanjima s kanagliflozinom primijećeno je poboljšanje u modelu procjene homeostaze za funkciju beta-stanica (HOMA beta-stanica) i poboljšani odgovor sekrecije inzulina beta-stanica na mješoviti obrok kao poticaj.

U ispitivanjima faze 3, primjena kanagliflozina od 300 mg prije jela, dovela je do većeg smanjenja ekscurzije postprandijalne glukoze, nego što je primijećeno s dozom od 100 mg. Ovaj učinak pri dozi od 300 mg kanagliflozina može djelomično biti uslijed lokalne inhibicije crijevnog SGLT1 (važan crijevni transporter glukoze), vezano uz prolazno visoke koncentracije kanagliflozina u crijevnom

lumenom prije apsorpcije lijeka (kanagliflozin je niskopotentni inhibitor SGLT1 transportera). Ispitivanja nisu pokazala malapsorpciju glukoze s kanagliflozinom.

#### Farmakodinamički učinci

Nakon pojedinačnih i višestrukih oralnih doza kanagliflozina, kod bolesnika s dijabetesom tipa 2, primijećena su o dozi ovisna smanjenja  $RT_G$  i povišenja UGE. Od početne vrijednosti  $RT_G$  oko 13 mmol/L, maksimalna supresija 24-satne srednje vrijednosti  $RT_G$  primijećena je s dnevnom dozom od 300 mg na oko 4 mmol/L do 5 mmol/L u bolesnika s dijabetesom tipa 2 u ispitivanjima faze 1, što upućuje na nizak rizik za terapijom induciranu hipoglikemiju. Smanjenja  $RT_G$  dovela su do povišenog UGE u ispitanika s dijabetesom tipa 2 liječenih bilo sa 100 mg ili 300 mg kanagliflozina u rasponu od 77 g/dan do 119 g/dan kroz ispitivanja faze 1; uočen UGE prevodi se na gubitak 308 kcal/dan do 476 kcal/dan. Smanjenja  $RT_G$  i povišenja UGE zadržala su se kroz 26-tjedno razdoblje doziranja u bolesnika s dijabetesom tipa 2. Uvidjelo se da su umjerena povišenja (uglavnom < 400 mL do 500 mL) u dnevnom volumenu mokraće umanjena kroz nekoliko dana doziranja. Kanagliflozin je prolazno povisio izlučivanje mokraćne kiseline mokraćom (povišeno za 19% u usporedbi s početnom vrijednošću na dan 1, smanjujući se na 6% na dan 2 i 1% na dan 13). To je bilo praćeno ravnomjernim smanjenjem koncentracije mokraćne kiseline u serumu za približno 20%.

U ispitivanju jedne doze u bolesnika s dijabetesom tipa 2, liječenje s 300 mg prije mješovitog obroka odgodilo je apsorpciju glukoze u crijevima, te je smanjilo postprandijalnu glukozu i kroz bubrežni i kroz ne-bubrežni mehanizam.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Ukupno 10 285 bolesnika s dijabetesom tipa 2 sudjelovalo je u devet dvostruko slijepih, kontroliranih ispitivanja kliničke djelotvornosti i sigurnosti koje su provedene radi procjene djelotvornosti lijeka Invokana na regulaciju glikemije. Raspodjela po rasama bila je 72% bijelaca, 16% azijata, 4% crnaca i 8% ostalih skupina. 16% bolesnika bilo je hispano porijekla. Otprilike 58% bolesnika bili su muškarci. Bolesnici su imali ukupnu srednju vrijednost godina 59,6 godina (raspon 21 godina do 96 godina), s 3082 bolesnika starosti  $\geq 65$  godina i 510 bolesnika starosti  $\geq 75$  godina. 58% bolesnika imalo je indeks tjelesne težine (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. U kliničkom razvojnom programu bilo je procijenjeno 1085 bolesnika s početnom vrijednosti eGFR 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> do < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### Placebo-kontrolirana ispitivanja

Kanagliflozin je ispitivan kao monoterapija, dvojna terapija s metforminom, dvojna terapija sa sulfonilurejom, trojna terapija s metforminom i sulfonilurejom, trojna terapija s metforminom i pioglitazonom te kao dodatna terapija s inzulinom (tablica 2). Općenito, kanagliflozin je imao klinički i statistički značajne ( $p < 0,001$ ) rezultate u odnosu na placebo u regulaciji glikemije, uključujući HbA<sub>1c</sub>, postotak bolesnika koji su postigli HbA<sub>1c</sub> < 7%, promjenu u odnosu na početnu vrijednost glukoze u plazmi natašte (FPG) i 2-satne postprandijalne glukoze (PPG). Dodatno, u odnosu na placebo uočena su smanjenja tjelesne težine i sistoličkog krvnog tlaka.

**Tablica 2: Rezultati djelotvornosti iz placebo-kontroliranih kliničkih ispitivanja<sup>a</sup>**

	Monoterapija (26 tjedana)		
	Kanagliflozin		Placebo (N = 192)
	100 mg (N = 195)	300 mg (N = 197)	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,06	8,01	7,97
Promjena od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-0,77	-1,03	0,14
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-0,91 <sup>b</sup> (-1,09; -0,73)	-1,16 <sup>b</sup> (-1,34; -0,98)	N/P <sup>c</sup>
<b>Bolesnici (%) koji su postigli HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	44,5 <sup>b</sup>	62,4 <sup>b</sup>	20,6

<b>Tjelesna težina</b>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost) u kg	85,9	86,9	87,5
% promjene od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-2,8	-3,9	-0,6
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-2,2 <sup>b</sup> (-2,9; -1,6)	-3,3 <sup>b</sup> (-4,0; -2,6)	N/P <sup>c</sup>
<b>Dvojna terapija s metforminom (26 tjedana)</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>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	7,94	7,95	7,96
Promjena od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-0,79	-0,94	-0,17
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-0,62 <sup>b</sup> (-0,76; -0,48)	-0,77 <sup>b</sup> (-0,91; -0,64)	N/P <sup>c</sup>
<b>Bolesnici (%) koji su postigli HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	45,5 <sup>b</sup>	57,8 <sup>b</sup>	29,8
<b>Tjelesna težina</b>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost) u kg	88,7	85,4	86,7
% promjene od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-3,7	-4,2	-1,2
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-2,5 <sup>b</sup> (-3,1; -1,9)	-2,9 <sup>b</sup> (-3,5; -2,3)	N/P <sup>c</sup>
<b>Trojna terapija s metforminom i sulfonilurejom (26 tjedana)</b>			
	<b>Kanagliflozin + metformin i sulfonilureja</b>		<b>Placebo + metformin i sulfonilureja (N = 156)</b>
	<b>100 mg (N = 157)</b>	<b>300 mg (N = 156)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,13	8,13	8,12
Promjena od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-0,85	-1,06	-0,13
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-0,71 <sup>b</sup> (-0,90; -0,52)	-0,92 <sup>b</sup> (-1,11; -0,73)	N/P <sup>c</sup>
<b>Bolesnici (%) koji su postigli HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	43,2 <sup>b</sup>	56,6 <sup>b</sup>	18,0
<b>Tjelesna težina</b>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost) u kg	93,5	93,5	90,8
% promjene od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-2,1 <sup>b</sup>	-2,6 <sup>b</sup>	-0,7
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-1,4 <sup>b</sup> (-2,1; -0,7)	-2,0 <sup>b</sup> (-2,7; -1,3)	N/P <sup>c</sup>

<b>Dodatna terapija s inzulinom<sup>d</sup> (18 tjedana)</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>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,33	8,27	8,20
Promjena od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-0,63	-0,72	0,01
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (97,5% CI)	-0,65 <sup>b</sup> (-0,73; -0,56)	-0,73 <sup>b</sup> (-0,82; -0,65)	N/P <sup>c</sup>
<b>Bolesnici (%) koji su postigli HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	19,8 <sup>b</sup>	24,7 <sup>b</sup>	7,7
<b>Tjelesna težina</b>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost) u kg	96,9	96,7	97,7
% promjene od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-1,8	-2,3	0,1
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (97,5% CI)	-1,9 <sup>b</sup> (-2,2; -1,5)	-2,4 <sup>b</sup> (-2,8; -2,0)	N/P <sup>c</sup>

<sup>a</sup> „Intent to treat“ populacija (planirana za liječenje) koristeći posljednje zapažanje u ispitivanju prije hitnog liječenja glikemije drugim lijekovima.

<sup>b</sup>  $p < 0,001$  u usporedbi s placebom.

<sup>c</sup> Nije primjenjivo.

<sup>d</sup> Kanagliflozin kao dodatna terapija s inzulinom (sa ili bez drugih lijekova koji snižavaju glukozu).

Dodatno uz ispitivanja prikazana iznad, rezultati glikemijske djelotvornosti uočeni u 18-tjednom podispitivanju dvojne terapije sa sulfonilurejom i 26-tjednom ispitivanju trojne terapije s metforminom i pioglitazonom, općenito su bili usporedivi s onima uočenim u drugim ispitivanjima.

#### Aktivno-kontrolirana ispitivanja

Kanagliflozin je bio uspoređen s glimepiridom kao dvojnou terapijom s metforminom i sa sitagliptinom kao trojnom terapijom s metforminom i sulfonilurejom (tablica 3). Kanagliflozin od 100 mg kao dvojnou terapija s metforminom izazvao je slična smanjenja HbA<sub>1c</sub> od početne vrijednosti, a 300 mg je izazvao superiorna ( $p < 0,05$ ) smanjenja HbA<sub>1c</sub> u usporedbi s glimepiridom, te prema tome pokazao neinferiornost. Niži udio bolesnika liječenih kanagliflozinom od 100 mg (5,6%) i kanagliflozinom od 300 mg (4,9%) doživjelo je barem jednu epizodu/događaj hipoglikemije tijekom 52 tjedna liječenja u usporedbi sa skupinom liječenom glimepiridom (34,2%). U ispitivanju u kojem je kanagliflozin od 300 mg uspoređen sa sitagliptinom od 100 mg u trojnoj terapiji s metforminom i sulfonilurejom, kanagliflozin je pokazao neinferiornost ( $p < 0,05$ ) i superiornost ( $p < 0,05$ ) smanjenje HbA<sub>1c</sub> u odnosu na sitagliptin. Incidencija za epizodu/događaj hipoglikemije s kanagliflozinom od 300 mg i sa sitagliptinom od 100 mg bila je 40,7% odnosno 43,2%. Također su uočena značajna poboljšanja tjelesne težine i smanjenja sistoličkog krvnog tlaka u usporedbi i s glimepiridom i sa sitagliptinom.

**Tablica 3: Rezultati djelotvornosti iz aktivno-kontroliranih ispitivanja<sup>a</sup>**

<b>Usporedba s glimepiridom kao dvojnou terapijom s metforminom (52 tjedna)</b>			
	<b>Kanagliflozin + metformin</b>		<b>Glimepiride (titrirani) + metformin (N = 482)</b>
	<b>100 mg (N = 483)</b>	<b>300 mg (N = 485)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	7,78	7,79	7,83
Promjena u odnosu na početnu vrijednost (prilagođena srednja vrijednost)	-0,82	-0,93	-0,81

Razlika u odnosu na glimepirid (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-0,01 <sup>b</sup> -0,11; 0,09)	-0,12 <sup>b</sup> (-0,22; -0,02)	N/P <sup>c</sup>
<b>Bolesnici (%) koji su postigli HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	53,6	60,1	55,8
<b>Tjelesna težina</b>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost) u kg	86,8	86,6	86,6
% promjene u odnosu na početnu vrijednost (prilagođena srednja vrijednost)	-4,2	-4,7	1,0
Razlika u odnosu na glimepirid (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-5,2 <sup>b</sup> (-5,7; -4,7)	-5,7 <sup>b</sup> (-6,2; -5,1)	N/P <sup>c</sup>
<b>Usporedba s sitagliptinom kao trojom terapijom s metforminom i sulfonilurejom (52 tjedna)</b>			
	<b>Kanagliflozin od 300 mg + metformin i sulfonilureja (N = 377)</b>	<b>Sitagliptin 100 mg + metformin i sulfonilureja (N = 378)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,12	8,13	
Promjena u odnosu na početnu vrijednost (prilagođena srednja vrijednost)	-1,03	-0,66	
Razlika u odnosu na sitagliptin (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-0,37 <sup>b</sup> (-0,50; -0,25)		N/P <sup>c</sup>
<b>Bolesnici (%) koji su postigli HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	47,6	35,3	
<b>Tjelesna težina</b>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost) u kg	87,6	89,6	
% promjene u odnosu na početnu vrijednost (prilagođena srednja vrijednost)	-2,5	0,3	
Razlika u odnosu na sitagliptin (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-2,8 <sup>d</sup> (-3,3; -2,2)		N/P <sup>c</sup>

<sup>a</sup> „Intent to treat“ populacija (planirana za liječenje) koristeći posljednje zapažanje u ispitivanju prije hitnog liječenja glikemije drugim lijekovima.

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

<sup>c</sup> Nije primjenjivo.

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

### Posebne populacije

U tri ispitivanja koja su provedena s posebnim populacijama (stariji bolesnici, bolesnici s eGFR od 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> do < 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> i bolesnici s kardiovaskularnom bolešću ili sa visokim rizikom za kardiovaskularne bolesti), kanagliflozin je dodan trenutnom stabilnom liječenju dijabetesa kod bolesnika (dijeta, monoterapija ili kombinirano liječenje).

### Stariji bolesnici

Ukupno 714 bolesnika starosti ≥ 55 godina do ≤ 80 godina (227 bolesnika starosti 65 godina do < 75 godina i 46 bolesnika starosti 75 godina do ≤ 80 godina) s neprikladnom regulacijom glikemije s trenutnim liječenjem dijabetesa (lijekovi koji snižavaju glukozu i/ili dijeta i vježba) sudjelovalo je u dvostruko slijepom, placebo-kontroliranom ispitivanju kroz 26 tjedana. Statistički značajne (p < 0,001) promjene početne vrijednosti HbA<sub>1c</sub> u odnosu na placebo od -0,57% i -0,70% uočene su uz 100 mg odnosno 300 mg (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

### Bolesnici s eGFR 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> do < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

U udruženoj analizi bolesnika (N = 721) s početnom vrijednosti eGFR 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> do < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, kanagliflozin je doveo do klinički značajnog smanjenja HbA<sub>1c</sub> u usporedbi s



placebom, s -0,47% za kanagliflozin od 100 mg i -0,52% za kanagliflozin od 300 mg. Bolesnici s početnom vrijednosti eGFR 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> do < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> koji su liječeni kanagliflozinom od 100 mg i 300 mg pokazali su poboljšanja srednje vrijednosti postotka promjene tjelesne težine u odnosu na placebo od -1,8% odnosno -2,0%.

Većina bolesnika s početnom vrijednošću eGFR 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> do < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> bili su na inzulinu i/ili sulfonilureji (85% [614/721]). U skladu s očekivanim porastom hipoglikemije kad se lijek koji nije povezan s hipoglikemijom dodaje inzulinu i/ili sulfonilureji, zabilježen je porast epizoda/događaja hipoglikemije kad je kanagliflozin dodan inzulinu i/ili sulfonilureji (vidjet dio 4.8).

#### Glukoza u plazmi natašte

U četiri placebo-kontrolirana ispitivanja, liječenje kanagliflozinom kao monoterapijom ili dodatnom terapijom s jednim ili dva oralna lijeka koji snižavaju glukozu rezultiralo je promjenom srednje vrijednosti FPG od početne vrijednosti u odnosu na placebo, od -1,2 mmol/L do -1,9 mmol/L za kanagliflozin od 100 mg odnosno -1,9 mmol/L do -2,4 mmol/L za kanagliflozin od 300 mg. Ova smanjenja održala su se tijekom liječenja, a približile su se maksimalnim nakon prvog dana liječenja.

#### Postprandijalna glukoza

Uz mješoviti obrok kao poticaj, kanagliflozin kao monoterapija ili dodatna terapija s jednim ili dva oralna lijeka koji snižavaju glukozu, je smanjila postprandijalnu glukozu (PPG) od početne vrijednosti u odnosu na placebo za -1,5 mmol/L do -2,7 mmol/L za kanagliflozin od 100 mg, odnosno -2,1 mmol/L do -3,5 mmol/L za lijek od 300 mg, zbog smanjenja koncentracija glukoze prije jela i smanjene ekscurzije postprandijalne glukoze.

#### Tjelesna težina

Kanagliflozin od 100 mg i 300 mg kao monoterapija i kao dodatna dvojna i trojna terapija dovela je do statistički značajnih postotaka smanjenja tjelesne težine u 26 tjedana, u odnosu na placebo. U dva 52-tjedna aktivno-kontrolirana ispitivanja koja su usporedila kanagliflozin s glimepiridom i sitagliptinom, postojane i statistički značajne srednje vrijednosti postotka smanjenja tjelesne težine za kanagliflozin kao dodatne terapije na metformin bile su -4,2% i -4,7% za kanagliflozin od 100 mg, odnosno 300 mg, u usporedbi s kombinacijom glimepirida i metforminom (1,0%) i -2,5% za kanagliflozin od 300 mg u kombinaciji s metforminom i sulfonilurejom u usporedbi sa sitagliptinom u kombinaciji s metforminom i sulfonilurejom (0,3%).

Podskup bolesnika (N = 208) iz dvojne terapije ispitivanja s aktivnim usporednim lijekom s metforminom u kojem su bili podvrgnuti denzitometriji X-zrakama dualne energije (DXA) i kompjuteriziranoj tomografiji (CT) abdomena za procjenu sastava tijela, pokazao je da se oko dvije trećine gubitka težine s kanagliflozinom dogodio zbog gubitka mase masnoće uz sličan gubitak visceralne i abdominalne supkutane masnoće. Dvjesto i jedanaest (211) bolesnika iz kliničkih ispitivanja sa starijim bolesnicima sudjelovali su u podispitivanju sastava tijela korištenjem DXA analize sastava tijela. Ono je pokazalo da je približno dvije trećine gubitka težine povezanih s kanagliflozinom u odnosu na placebo bilo uzrokovano gubitkom težine masnoće. Nije bilo značajnih promjena gustoće kostiju trabekularnih i kortikalnih regija.

#### Kardiovaskularna sigurnost

Unaprijed planirana prijevremena meta-analiza provedena je s definiranim velikim kardiovaskularnim događajima iz ispitivanja faze 2 i 3 u 9632 bolesnika s dijabetesom tipa 2, uključujući 4327 bolesnika (44,9%) s kardiovaskularnim bolestima ili s visokim rizikom za kardiovaskularne bolesti, koji su sudjelovali u kardiovaskularnom ispitivanju koje je bilo u tijeku. Omjer rizika za mješoviti primarni ishod (vrijeme do događaja kardiovaskularne smrti, ne-smrtonosnog moždanog udara, ne-smrtonosnog infarkta miokarda i nestabilne angina koja je zahtijevala hospitalizaciju) za kanagliflozin (udružene obje doze) naspram kombinirane usporedne aktivne lijekove i placebo komparatore bio je 0,91 (95% CI: 0,68; 1,22); stoga, nije bilo dokaza o porastu kardiovaskularnog rizika s kanagliflozinom u usporedbi s komparatorima. Omjeri rizika za doze od 100 mg i 300 mg bio je sličan.

### Krvni tlak

U placebo-kontroliranim ispitivanjima, liječenje kanagliflozinom od 100 mg i 300 mg dovelo je do smanjenja srednjih vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka od -3,9 mmHg odnosno -5,3 mmHg, u usporedbi s placebom (-0,1 mmHg) i manjeg učinka na dijastolički krvni tlak sa promjene srednjih vrijednosti uz kanagliflozin od 100 mg i 300 mg od -2,1 mmHg odnosno -2,5 mmHg, u usporedbi s placebom (-0,3 mmHg). Nije bilo značajnije promjene srčane frekvencije.

### Bolesnici s početnom vrijednosti HbA<sub>1c</sub> > 10% do ≤ 12%

Podispitivanje bolesnika s početnim vrijednosti HbA<sub>1c</sub> > 10% do ≤ 12% uz kanagliflozin kao monoterapiju rezultiralo je smanjenjem od početne vrijednosti HbA<sub>1c</sub> (koji nije prilagođen prema placebo) od -2,13% odnosno -2,56% za kanagliflozin od 100 mg odnosno 300 mg.

### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja kanagliflozina u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u dijabetesu tipa 2 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Farmakokinetika kanagliflozina je u osnovi slična u zdravih ispitanika i u bolesnika s dijabetesom tipa 2. Nakon primjene jedne oralne doze od 100 mg i 300 mg, u zdravih ispitanika, kanagliflozin se brzo apsorbirao, uz pojavu vršnih koncentracija (medijan T<sub>max</sub>) 1 sat do 2 sata nakon uzimanja doze. C<sub>max</sub> i AUC kanagliflozina u plazmi povisili su se proporcionalno dozi od 50 mg do 300 mg. Prividno završno poluvrijeme (t<sub>1/2</sub>) (izraženo kao srednja vrijednost ± standardna devijacija) bilo je 10,6 ± 2,13 sati i 13,1 ± 3,28 sati za dozu od 100 mg odnosno od 300 mg. Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je nakon 4 dana do 5 dana pri doziranju od jedanput na dan sa 100 mg do 300 mg kanagliflozina. Kanagliflozin ne pokazuje farmakokinetiku ovisnu o vremenu, te se akumulirao u plazmi do 36% nakon višekratnih doza od 100 mg i 300 mg.

### Apsorpcija

Srednja vrijednost apsolutne bioraspoloživosti kanagliflozina uzetog peroralno približno je 65%. Istovremena primjena obroka s visokim udjelom masti s kanagliflozinom nije imala učinak na farmakokinetiku kanagliflozina; stoga se Invokana može uzeti s ili bez hrane. Međutim, na temelju potencijala za smanjenje postprandijalne glukoze zbog odgođene apsorpcije crijevne glukoze, Invokana se preporučuje uzeti prije prvog obroka u danu (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

### Distribucija

Srednja vrijednost volumena distribucije kanagliflozina u stanju dinamičke ravnoteže nakon jedne intravenske infuzije u zdravih ispitanika bila je 83,5 litara, što ukazuje na opsežnu distribuciju u tkiva. Kanagliflozin se opsežno veže na proteine u plazmi (99%), uglavnom na albumin. Vežanje na proteine je neovisno o koncentraciji kanagliflozina u plazmi. Vežanje na proteine nije značajno promijenjeno u bolesnika s oštećenjem bubrega ili jetre.

### Biotransformacija

O-glukuronidacija je glavni metabolički put eliminacije za kanagliflozin, koji većinom prolazi glukuronidaciju putem UGT1A9 i UGT2B4 u dva neaktivna O-glukuronidna metabolita. Metabolizam kanagliflozina posredovan s CYP3A4 (oksidativni) u ljudi je minimalan (približno 7%).

U *in vitro* ispitivanjima, pri koncentracijama višim od terapijskih, kanagliflozin niti je inhibirao citokrome P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, ili CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, niti je inducirao CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4. *In vivo* nije zabilježen klinički značajan učinak na CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

### Eliminacija

Nakon primjene jedne oralne doze [<sup>14</sup>C]kanagliflozina u zdravih ispitanika, 41,5%; 7,0% i 3,2% primijenjene radioaktivne doze se ponovno našlo u stolici, kao hidroksilirani odnosno O-glukuronidni metabolit. Enterohepatička cirkulacija kanagliflozina bila je zanemariva.

Približno 33% primijenjene radioaktivne doze bilo je izlučeno u mokraći, uglavnom kao *O*-glukuronidni metaboliti (30,5%). Manje od 1% doze bilo je izlučeno u mokraći kao nepromijenjeni kanagliflozin. Bubrežni klirens kanagliflozina za doze od 100 mg i 300 mg bio je u rasponu od 1,30 mL/min do 1,55 mL/min.

Kanagliflozin je tvar niskog klirensa, uz srednju vrijednost sistemskog klirensa od približno 192 mL/min u zdravih ispitanika nakon intravenske primjene.

#### Posebne populacije

##### Oštećenje bubrega

Otvoreno ispitivanje jedna doze procijenilo je farmakokinetiku kanagliflozina od 200 mg u ispitanika s nejednakim stupnjem oštećenja bubrega (klasificirano pomoću CrCl temeljeno na Cockroft-Gaultovoj jednadžbi) u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Ispitivanje je uključilo 8 ispitanika s normalnom funkcijom bubrega (CrCl  $\geq$  80 mL/min), 8 ispitanika s blagim oštećenjem bubrega (CrCl 50 mL/min do  $<$  80 mL/min), 8 ispitanika s umjerenim oštećenjem bubrega (CrCl 30 mL/min do  $<$  50 mL/min), 8 ispitanika s teškim oštećenjem bubrega (CrCl  $<$  30 mL/min), kao i 8 ispitanika u završnom stadiju bubrežne bolesti.

$C_{max}$  kanagliflozina bio je umjereno povišen za 13%, 29% i 29% u bolesnika s blagim, umjerenim odnosno teškim zatajenjem bubrega, ali ne i u ispitanika na hemodijalizi. U usporedbi sa zdravim ispitanicima, AUC kanagliflozina u plazmi bio je povišen za približno 17%, 63% odnosno 50% u bolesnika s blagim, umjerenim odnosno teškim zatajenjem bubrega, ali bio je sličan za ispitanike u završnom stadiju bubrežne bolesti i zdrave ispitanike.

Kanagliflozin se zanemarivo uklanjao hemodijalizom.

##### Oštećenje jetre

U odnosu na ispitanike s normalnom funkcijom jetre, geometrijske srednje vrijednosti omjera za  $C_{max}$  i  $AUC_{\infty}$  kanagliflozina bile su 107% odnosno 110%, u ispitanika s Child-Pugh stupnjem A (blago oštećenje jetre) i 96% odnosno 111%, u ispitanika s Child-Pugh stupnjem B (umjereno) oštećenje jetre nakon primjene pojedinačne doze kanagliflozina od 300 mg.

Ove razlike se ne smatraju klinički značajnima. Ne postoji kliničko iskustvo u bolesnika s Child-Pugh stadijem C (teško) oštećenja jetre.

##### Stariji ( $\geq$ 65 godina starosti)

Dob nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetiku kanagliflozina na temelju analize populacijske farmakokinetike (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8).

##### Pedijatrijska populacija

Pedijatrijsko ispitivanje faze 1, ispitalo je farmakokinetiku i farmakodinamiku kanagliflozina u djece i adolescenata s dijabetesom tipa 2 starosti  $\geq$  10 do  $<$  18 godina. Zabilježeni farmakokinetički i farmakodinamički odgovori bili su u skladu s onim nađenim u odraslih ispitanika.

##### Druge posebne populacije

###### Farmakogenetika

I UGT1A9 i UGT2B4 podložni su genskom polimorfizmu. Analizom udruženih kliničkih podataka, bila u uočena povišenja kanagliflozin AUC-a od 26% u UGT1A9\*1/\*3 nositelja i u 18% UGT2B4\*2/\*2 nositelja. Ne očekuje se da će ova povišenja izloženosti kanagliflozinu biti klinički značajna. Homozigotno svojstvo (UGT1A9\*3/\*3, učestalost  $<$  0,1%) je vjerojatno više izraženo, ali nije bilo istraženo.

Rasa/etnička pripadnost ili indeks tjelesne mase nisu imali značajan klinički učinak na farmakokinetiku kanagliflozina temeljenu na analizi populacijske farmakokinetike.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponavljane doze i genotoksičnosti.

Kanagliflozin nije pokazao učinak na plodnost i rani embrionalni razvoj u štakora pri ekspozicijama 19 puta maksimalno dozvoljenih doza u ljudi (MRHD od engl. *maximum recommended human dose*).

U embrio-fetalnim razvojnim ispitivanjima u štakora, uočene su zakašnjele osifikacije metatarzalnih kostiju pri sistemskim izloženostima koja su bila 73 puta i 19 puta viša u odnosu na kliničke izloženosti pri dozama od 100 mg i 300 mg. Nije poznato mogu li se zakašnjele osifikacije pripisati učincima kanagliflozina na homeostazu kalcija koja je primijećena u odraslih štakora. Za kombinaciju kanagliflozina i metformina također su primijećene zakašnjele osifikacije koje su bile više izražene nego za sam metformin pri izloženostima kanagliflozinu 43 puta i 12 puta višim od kliničkih izloženosti pri dozama od 100 mg i 300 mg.

U pre- i postnatalnom razvojnom ispitivanju, kanagliflozin primijenjen ženkama štakora od gestacijskog dana 6 do dana dojenja 20 rezultiralo je smanjenim tjelesnim težinama i muške i ženske mladunčadi pri toksičnim dozama za majku > 30 mg/kg/dan (izloženosti  $\geq 5,9$  puta izloženosti kanagliflozinu u ljudi pri MHRD). Toksičnost koja se odnosi na majku bila je ograničena na smanjeno dobivanje na tjelesnoj težini.

Ispitivanje u mladunčadi štakora kojima je kanagliflozin primijenjen od dana 1 do dana 90 postnatalno, nije pokazalo povećanu osjetljivost u usporedbi s učincima koji su uočeni u odraslih štakora. Međutim, dilatacija bubrežne nakapnice primijećena je na razinama izloženosti pri kojoj nema uočljivih učinaka (NOEL od engl. *No Observed Effect Level*) pri izloženostima 2,4 puta i 0,6 puta kliničke izloženosti pri dozama od 100 mg odnosno 300 mg, te se nije u potpunosti povratila tijekom otprilike 1-mjesečnog razdoblja oporavka. Trajni bubrežni nalazi u mladunčadi štakora najvjerojatnije se mogu pripisati smanjenoj sposobnosti bubrega u razvoju štakora koji bi mogao podnijeti kanagliflozinom izazvan porast volumena mokraće, budući da funkcionalno sazrijevanje bubrega u štakora traje tijekom 6 tjedna starosti.

Kanagliflozin nije povisio incidenciju tumora u mužjaka i ženki miševa u 2-godišnjem ispitivanju pri dozama od 10, 30, i 100 mg/kg. Najviša doza od 100 mg/kg pružila je i do 14 puta kliničke doze od 300 mg na temelju izloženosti AUC. Kanagliflozin je povisio incidenciju tumora Leydigovih stanica testisa u mužjaka štakora pri svim ispitanim dozama (10, 30 i 100 mg/kg); najniža doza od 10 mg/kg je približno 1,5 puta kliničke doze od 300 mg na temelju izloženosti AUC. Više doze kanagliflozina (100 mg/kg) u mužjaka i ženki štakora povisile su incidenciju feokromocitoma i bubrežnih tubularnih tumora. Temeljeno na izloženosti AUC, NOEL od 30 mg/kg/ dan za feokromocitome i bubrežne tubularne tumore je približno 4,5 puta izloženosti pri dnevnoj kliničkoj dozi od 300 mg. Na temelju nekliničkih i kliničkih mehanističkih ispitivanja, tumori Leydigovih stanica, tumori bubrežnih tubula feokromocitomi se smatraju da su specifični za štakore. Čini se da su tumori bubrežnih tubula uzrokovani kanagliflozinom i feokromocitomi u štakora uzrokovani malapsorpcijom ugljikohidrata kao posljedicom inhibitornog djelovanja kanagliflozina na crijevni SGLT1 u crijevima štakora; mehanistička klinička ispitivanja nisu pokazala malapsorpciju ugljikohidrata u ljudi pri dozama kanagliflozina do 2-puta maksimalne preporučene kliničke doze. Tumori Leydigovih stanica povezani su s povišenjem luteinizirajućeg hormona (LH), koji je poznat mehanizam nastajanja tumora Leydigovih stanica u štakora. U 12-tjednom kliničkom ispitivanju, nestimulirani LH nije se povisio u muških bolesnika liječenih kanagliflozinom.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

laktoza, bezvodna  
celuloza, mikrokristalična  
hidroksipropilceluloza  
karmelozanatrij, umrežena  
magnezijev stearat

#### Film-ovojnica

##### Invokana 100 mg filmom obložene tablete

poli(vinilni alkohol)  
titanijev dioksid (E171)  
makrogol 3350  
talk  
željezov oksid, žuti (E172)

##### Invokana 300 mg filmom obložene tablete

poli(vinilni alkohol)  
titanijev dioksid (E171)  
makrogol 3350  
talk

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Polivinilklorid/aluminij (PVC/Al) perforirani blister djeljiv na jedinične doze.  
Veličine pakiranja od 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 i 100 x 1 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### Invokana 100 mg filmom obložene tablete

EU/1/13/884/001 (10 tableta)

EU/1/13/884/002 (30 tableta)

EU/1/13/884/003 (90 tableta)

EU/1/13/884/004 (100 tableta)

### Invokana 300 mg filmom obložene tablete

EU/1/13/884/005 (10 tableta)

EU/1/13/884/006 (30 tableta)

EU/1/13/884/007 (90 tableta)

EU/1/13/884/008 (100 tableta)

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 15. studenog 2013.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **DODATAK II**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Janssen-Cilag S.p.A.  
Via C. Janssen  
Borgo San Michele  
04100 Latina  
Italija

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja. Slijedom navedenog, nositelj odobrenja će ta izvješća podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.



**DODATAK III**  
**OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČAVANJE**

## PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

### VANJSKA KUTIJA

#### 1. NAZIV LIJEKA

Invokana 100 mg filmom obložene tablete  
Invokana 300 mg filmom obložene tablete  
kanagliflozin

#### 2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tableta sadrži kanagliflozin hemihidrat, što odgovara 100 mg kanagliflozina.  
Jedna tableta sadrži kanagliflozin hemihidrat, što odgovara 300 mg kanagliflozina.

#### 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.  
Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

#### 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta.  
10 x 1 filmom obložena tableta  
30 x 1 filmom obložena tableta  
90 x 1 filmom obložena tableta  
100 x 1 filmom obložena tableta

#### 5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta.

#### 6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

#### 7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

#### 8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Serijski broj

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

invokana 100 mg  
invokana 300 mg

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTERI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Invokana 100 mg tablete  
Invokana 300 mg tablete  
kanagliflozin

**2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

**Invokana 100 mg filmom obložene tablete**

**Invokana 300 mg filmom obložene tablete**

kanagliflozin

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Invokana i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Invokana
3. Kako uzimati lijek Invokana
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Invokana
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### 1. Što je Invokana i za što se koristi

Invokana sadrži djelatnu tvar kanagliflozin koja pripada skupini lijekova koji se nazivaju “lijekovi za snižavanje šećera u krvi.”

“Lijekovi za snižavanje šećera u krvi” su lijekovi koje uzimaju odrasli za liječenje šećerne bolesti tipa 2.

Ovaj lijek djeluje tako da povećava količinu šećera koji se mokraćom uklanja iz Vašeg tijela. To smanjuje količinu šećera u Vašoj krvi.

Invokana se može uzimati sama ili zajedno s drugim lijekovima koje možete uzimati za liječenje šećerne bolesti tipa 2 (poput metformina, inzulina, DPP-4 inhibitora [poput sitagliptina, saksagliptina, ili linagliptina], sulfonilureje [poput glimepirida ili glipizida], ili pioglitazona) koji snižavaju razinu šećera u krvi. Možda već uzimate jedan ili više od tih lijekova za liječenje šećerne bolesti tipa 2.

Također je važno da slijedite preporuke o dijeti ili vježbanju koje Vam je dao liječnik ili medicinska sestra.

### Što je šećerna bolest tipa 2?

Šećerna bolest tipa 2 je stanje u kojem Vaše tijelo ne stvara dovoljno inzulina, a stvoreni inzulin ne djeluje kako bi trebao. Vaše tijelo također može stvarati previše šećera. Kad se to dogodi, šećer (glukoza) se nakuplja u krvi. To može dovesti do ozbiljnih zdravstvenih stanja kao što su bolesti srca, bubrega, sljepoća i amputacija.

## 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Invokana

### Nemojte uzimati lijek Invokana

- ako ste alergični na kanagliflozin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete ovaj lijek, te tijekom liječenja:

- vezano uz to što možete poduzeti radi sprječavanja dehidracije
- ako imate šećernu bolest tipa 1 (Vaše tijelo uopće ne stvara inzulin). Invokana se ne smije uzimati za liječenje ovog stanja.
- ako iskusite nagli gubitak tjelesne težine, osjećaj mučnine ili povraćanje, bol u trbuhu, prekomjernu žeđ, ubrzano i duboko disanje, smetenost, neuobičajenu pospanost ili umor, zadah slatkog mirisa, slatki ili metalni okus u ustima ili drugačiji miris mokraće ili znoja, odmah se javite liječniku ili u najbližu bolnicu. Ovi simptomi mogu biti znak „dijabetičke ketoacidoze“ – rijetkog ali ozbiljnog, ponekad i po život opasnog problema koji se može javiti uz šećernu bolest zbog povišenih razina „ketonskih tijela“ u mokraći ili krvi, što je vidljivo u nalazima pretraga. Rizik od razvoja dijabetičke ketoacidoze može biti povećan kod produljenog gladovanja, prekomjerne konzumacije alkohola, dehidracije, iznenadnog smanjenja doze inzulina ili povećane potrebe za inzulinom zbog velikog kirurškog zahvata ili ozbiljne bolesti.
- ako imate dijabetičku ketoacidozu (komplikacija šećerne bolesti s visokim šećerom u krvi, brzim gubitkom tjelesne težine, mučninom ili povraćanjem). Invokana se ne smije uzimati za liječenje ovog stanja.
- ako imate teške probleme s bubrezima ili ste na dijalizi
- ako imate teške probleme s jetrom
- ako ste ikada imali ozbiljnu bolest srca ili ako ste ikada imali moždani udar
- ako uzimate lijekove za snižavanje krvnog tlaka (antihipertenzivni lijekovi) ili ste ikada imali nizak krvni tlak (hipotenziju). Više informacija možete pronaći niže, u dijelu “Drugi lijekovi i Invokana”.
- važno je da redovito provjeravate svoja stopala, te da se držite bilo kojeg drugog savjeta vezanog uz njegu stopala i primjerenu hidrataciju kojeg ste dobili od svog zdravstvenog radnika. Trebali biste odmah obavijestiti svog liječnika ako primijetite bilo kakve rane ili promjene boje ili ako Vaša stopala postanu osjetljiva ili bolna. Neka ispitivanja upućuju na to da je uzimanje kanagliflozina moglo pridonijeti riziku amputacije donjih udova (većinom amputacije nožnog prsta).

Ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas (ili ako niste sigurni), razgovarajte sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom prije uzimanja ovog lijeka.

### Funkcija bubrega

Funkcija Vaših bubrega biti će provjeravana krvnim pretragama prije početka uzimanja i dok uzimate ovaj lijek.

### Glukoza u mokraći

Radi načina na koji ovaj lijek djeluje, Vaša će mokraća dati pozitivan rezultat na šećere (glukoze) za vrijeme uzimanja ovog lijeka.

### Djeca i adolescenti

Primjena lijeka Invokana se ne preporučuje u djece i adolescenata ispod 18 godina.

### Drugi lijekovi i Invokana

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To je zbog toga jer ovaj lijek može imati utjecaj na djelovanje drugih lijekova. Također, neki drugi lijekovi mogu imati utjecaj na djelovanje ovog lijeka.

Posebno, recite svom liječniku ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:



- druge antidijabetike – ili inzulin ili sulfonilureju (poput glimepirida ili glipizida) – liječnik će Vam možda htjeti sniziti dozu, kako bi se izbjeglo da Vaša razina šećera u krvi ne postane preniska (hipoglikemija)
- lijekove koji se koriste za smanjenje krvnog tlaka (antihipertenzivi), uključujući diuretike (lijekove koji se uzimaju za uklanjanje prekomjerne vode iz tijela, također poznate kao tablete za izlučivanje vode) budući da oni smanjuju krvni tlak na način da uklanjaju prekomjernu vodu iz tijela. Mogući znakovi prevelikog gubitka tjelesne tekućine navedeni su na početku dijela 4 “Moguće nuspojave”.
- gospinu travu (biljni lijek za liječenje depresije)
- karbamazepin, fenitoin ili fenobarbital (lijekovi koji se uzimaju za kontrolu napadaja)
- efavirenz ili ritonavir (lijek koji se uzima za liječenje HIV infekcije)
- rifampicin (antibiotik koji se uzima za liječenje tuberkuloze)
- kolestiramin (lijek koji se uzima za smanjenje razine kolesterola u krvi). Pogledajte dio 3, “Uzimanje ovog lijeka”.
- digoksin ili digitoksin (lijekovi koji se uzimaju za određene probleme sa srcem). Možda će se morati provjeriti razina digoksina ili digitoksina u krvi ako se ti lijekovi uzimaju s lijekom Invokana.
- dabigatran (lijek za razrjeđivanje krvi koji smanjuje rizik za formiranje krvnog ugruška).

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ili nastavite uzimati ovaj lijek. Invokana se ne smije uzimati tijekom trudnoće. Razgovarajte sa svojim liječnikom o najboljem načinu za prekid uzimanja lijeka Invokana i o kontroli šećera u krvi čim saznate da ste trudni.

Ne smijete uzimati ovaj lijek ako dojite. Razgovarajte sa svojim liječnikom o tome hoćete li prestati uzimati ovaj lijek ili ćete prestati dojit.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Invokana ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima, biciklom i upotrebe alata ili strojeva. Međutim, prijavljene su omaglica i ošamućenost, koji mogu imati utjecaja na Vašu sposobnost upravljanja vozilima, biciklom i upotrebe alata ili strojeva.

Uzimanje lijeka Invokana s drugim lijekovima za šećernu bolest koji se zovu sulfonilureje (poput glimepirida ili glipizida) ili inzulinom može povećati rizik za pojavu niskog šećera u krvi (hipoglikemija). Znakovi uključuju zamagljen vid, trnce usana, drhtanje, znojenje, bljedoću, promjene raspoloženja, osjećaj tjeskobe ili smetenosti. Ovo može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima, biciklom ili sposobnost upotrebe bilo kakvih alata i strojeva. Ako Vam se pojavi bilo koji znak niskog šećera u krvi, obratite se svom liječniku što je prije moguće.

### **Invokana sadrži laktozu**

Ako Vam je liječnik rekao da imate bolest nepodnošenja nekih šećera, prije nego što počnete uzimati ovaj lijek posavjetujte se sa svojim liječnikom.

## **3. Kako uzimati lijek Invokana**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako su Vam rekli Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

### **Koliko uzeti**

- Početna doza lijeka Invokana je jedna tableta od 100 mg svaki dan. Vaš će liječnik odlučiti o tome hoće li Vam povisiti dozu na 300 mg.
- Liječnik Vam može ograničiti dozu na 100 mg, ako imate problema s bubrezima.
- Liječnik će propisati odgovarajuću jačinu primjerenu Vama.

### **Uzimanje ovog lijeka**

- Progutajte tabletu cijelu s pola čaše vode.
- Tableturu možete uzeti sa ili bez hrane. Najbolje je uzeti tableturu prije prvog obroka u danu.
- Nastojte tablete uzeti svaki dan u isto vrijeme. Ovo će Vam pomoći da se sjetite uzeti ih.
- Ako Vam je liječnik propisao kanagliflozin zajedno s bilo kojim od lijekova koji vežu žučnu kiselinu, poput kolestiramina (lijekovi za snižavanje kolesterola), kanagliflozin morate uzeti najmanje 1 sat prije ili 4 sata do 6 sati nakon lijeka koji veže žučnu kiselinu.

Liječnik Vam može propisati lijek Invokana zajedno s drugim lijekom koji snižavaju šećer u krvi. Uvijek uzmite sve lijekove kako Vam je rekao liječnik, kako biste postigli najbolje rezultate za Vaše zdravlje.

### **Dijeta i tjeļovježba**

Kako biste kontrolirali svoju šećernu bolest i dalje morate slijediti savjete o dijeti i tjeļovježbi koje ste dobili od svog liječnika, ljekarnika ili medicinske sestre. Posebno, ako ste u programu dijete za kontrolu tjelesne težine prilagođene dijabetičkim bolesnicima, nastavite je slijediti za vrijeme uzimanja ovog lijeka.

### **Ako uzmete više lijeka Invokana nego što ste trebali**

Ako uzmete više ovog lijeka nego što biste trebali, odmah se obratite liječniku.

### **Ako ste zaboravili uzeti lijek Invokana**

- Ako ste zaboravili uzeti dozu, uzmite ju čim se sjetite. Međutim, ako je blizu vremena za slijedeću dozu, preskočite propuštenu dozu.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu (dvije doze u istom danu) kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

### **Ako prestanete uzimati lijek Invokana**

Ako prestanete uzimati ovaj lijek, može Vam porasti razina šećera u krvi. Nemojte prestati uzimati ovaj lijek bez da prethodno niste razgovarali sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih dodatnih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

### **Prestanite uzimati lijek Invokana i što je prije moguće posjetite liječnika ako imate bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava:**

#### **Dehidracija (manje često, može se javiti u do 1 na 100 osoba)**

- gubitak prevelike količine tjelesne tekućine (dehidracija). To se događa češće u starijih osoba (u dobi od 75 godina i starijih), u osoba s bubrežnim problemima i u osoba koje uzimaju tablete za izlučivanje vode (diuretike).

Mogući znakovi dehidracije su:

- osjećaj ošamućenosti ili omaglice
- nesvjestica ili osjećaj omaglice ili gubitak svijesti pri ustajanju
- vrlo suha ili ljepljiva usta, snažan osjećaj žeđi
- osjećaj jake slabosti ili umora
- oslabljeno ili odsutno mokrenje
- brzi otkucaji srca.

**Odmah se javite liječniku ili u najbližu bolnicu ako se u Vas pojavi bilo koja od sljedećih nuspojava:**

**Dijabetička ketoacidoza (rijetko, može se javiti u do 1 na 1000 osoba)**

Ovo su znakovi dijabetičke ketoacidoze (također vidjeti dio 2 Upozorenja i mjere opreza):

- povišene razine “ketonskih tijela” u mokraći ili krvi
- nagli gubitak tjelesne težine
- mučnina ili povraćanje
- bol u trbuhu
- prekomjerna žeđ
- ubrzano i duboko disanje
- smetenost
- neuobičajena pospanost ili umor
- zadah slatkog mirisa, slatki ili metalni okus u ustima ili drugačiji miris mokraće ili znoja.

Ovo se može javiti neovisno o razini šećera u krvi. Vaš liječnik može odlučiti privremeno ili trajno prekinuti Vaše liječenje Invokanom.

**Što je prije moguće recite svom liječniku ako imate bilo koju od sljedećih nuspojava:**

**Hipoglikemija (vrlo često, može se javiti u više od 1 na 10 osoba)**

- niske razine šećera u krvi (hipoglikemija) - kad se ovaj lijek uzima s inzulinom ili sulfonilurejom (poput glimepirida ili glipizida).

Mogući znakovi niskog šećera u krvi su:

- zamagljenje vida
- trnci usana
- drhtanje, znojenje, bljedoća
- promjene raspoloženja, osjećaj tjeskobe ili smetenosti.

Liječnik će Vam reći kako ćete liječiti nisku razinu šećera u krvi i što treba učiniti ako Vam se pojavi bilo koji od gore navedenih znakova.

**Ostale nuspojave:**

**Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)**

- vaginalna gljivična infekcija.

**Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)**

- osip ili crvenilo muškog spolnog uda ili kože (gljivična infekcija)
- infekcije mokraćnog sustava
- promjene vezane uz mokrenje (uključujući češće mokrenje, veću količinu mokraće, osjećaj potrebe za žurnim mokrenjem, potreba mokrenja noću)
- zatvor
- osjećaj žeđi
- mučnina
- krvne pretrage mogu pokazati promijenjenu u razini masnoća u krvi (kolesterol) i povišenje količine crvenih krvnih stanica u krvi (hematokrit).

**Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)**

- osip ili crvena koža – koji može svrbiti i imati izbočine, curenje tekućine ili mjehure.
- koprivnjača
- krvne pretrage mogu pokazati promjene povezane s bubrežnom funkcijom (kreatinin ili urea) ili kalijem
- krvne pretrage mogu pokazati povišenje razine fosfata u Vašoj krvi
- prijelom kostiju
- zatajenje bubrega (većinom kao posljedica prevelikog gubitka tekućine iz Vašeg tijela).
- amputacije donjih udova (većinom nožnog prsta) naročito ako imate visoki rizik za bolesti srca.

### **Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)**

- teška alergijska reakcija (može uključivati oticanje lica, usnica, usta, jezika ili grla što može dovesti do otežanog disanja ili gutanja).

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati lijek Invokana**

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza Rok valjanosti. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Invokana se ne smije upotrijebiti ako primijetite oštećenje na pakiranju ili ako su vidljivi znakovi otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Invokana sadrži**

- Djelatna tvar je kanagliflozin.
  - Jedna tableta sadrži 100 mg ili 300 mg kanagliflozina.
- Drugi sastojci su:
  - jezgra tablete: umrežena karmelozanatrij, hidroksipropilceluloza, laktoza, bezvodna; magnezijev stearat i mikrokristalična celuloza
  - film ovojnica: makrogol (3350), poli(vinilni alkohol), talk i titanijev dioksid (E171). Tableta od 100 mg također sadrži željezov oksid, žuti (E172).

### **Kako Invokana izgleda i sadržaj pakiranja**

- Invokana 100 mg filmom obložene tablete (tablete) su žute, oblika poput kapsule, dužine 11 mm, s "CFZ" na jednoj strani i "100" na drugoj strani.
- Invokana 300 mg filmom obložene tablete (tablete) su bijele, oblika poput kapsule, dužine 17 mm, s "CFZ" na jednoj strani i "300" na drugoj strani.

Invokana je dostupna u PVC/aluminij perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze. Veličine pakiranja su kutije s 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 ili 100 x 1 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet**

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

**Proizvođač**  
Janssen Cilag SpA  
Via C. Janssen  
Borgo San Michele  
04100 Latina  
Italija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

**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  
Bregnerødvej 133  
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**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Lõdtsa 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

**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  
Drammensveien 288 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

**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. Hżecka 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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {mjesec GGGG}.

**Drugi izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:

<http://www.ema.europa.eu>.