

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

Invokana 100 mg filmsko obložene tablete

Invokana 300 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Invokana 100 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje kanagliflozinijev hemihidrat v količini, ki ustreza 100 mg kanagliflozina.

*Pomožne snovi z znanim učinkom:*

Ena tableta vsebuje 39,2 mg laktoze.

Invokana 300 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje kanagliflozinijev hemihidrat v količini, ki ustreza 300 mg kanagliflozina.

*Pomožne snovi z znanim učinkom:*

Ena tableta vsebuje 117,78 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Invokana 100 mg filmsko obložene tablete

Rumena, ovalna, približno 11 mm dolga, filmsko obložena tableta s takojšnjim sproščanjem, na eni strani ima oznako "CFZ", na drugi pa oznako "100".

Invokana 300 mg filmsko obložene tablete

Bela, ovalna, približno 17 mm dolga, filmsko obložena tableta s takojšnjim sproščanjem, na eni strani ima oznako "CFZ", na drugi pa oznako "300".

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Invokana je indicirano pri odraslih, starih 18 let ali več, ki imajo sladkorno bolezen tipa 2, za izboljšanje urejenosti glikemije kot:

Samostojno zdravilo

Kadar samo dieta in telesna dejavnost ne zagotavljata zadostne urejenosti glikemije pri bolnikih, pri katerih uporaba metformina ni primerna zaradi neprenašanja ali kontraindikacij.

Dodatno zdravilo

Kadar z drugimi zdravili, ki znižujejo koncentracijo glukoze, vključno z insulinom, skupaj z dieto in s telesno dejavnostjo, glikemija ni zadostno urejena (za razpoložljive podatke o različnih načinih dodatnega zdravljenja glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1).

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

### Odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek kanagliflozina je 100 mg enkrat na dan. Pri bolnikih, ki odmerek 100 mg kanagliflozina enkrat na dan dobro prenašajo, imajo ocenjeno glomerulno filtracijo  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ali očistek kreatinina  $\geq 60$  ml/min in potrebujejo boljši nadzor glikemije, se odmerek lahko poveča na 300 mg enkrat na dan, peroralno (glejte spodaj in poglavje 4.4).

Pri povečevanju odmerka je potrebna previdnost pri bolnikih, ki so stari  $\geq 75$  let, bolnikih z znano srčnožilno boleznijo in drugih bolnikih, pri katerih začetna, s kanagliflozinom povzročena diureza predstavlja nevarnost (glejte poglavje 4.4). Hipovolemijo pri bolnikih je priporočljivo odpraviti pred začetkom jemanja kanagliflozina (glejte poglavje 4.4).

Pri uporabi kanagliflozina kot dodatnega zdravila k insulinu ali spodbujevalcu izločanja insulina (na primer sulfonilsečnini) je treba za zmanjšanje tveganja za hipoglikemijo razmisliti o zmanjšanju odmerka insulina oziroma spodbujevalca izločanja insulina (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

### Starostniki ( $\geq 65$ let)

Upoštevati je treba stanje ledvic in tveganje za pojav hipovolemije (glejte poglavje 4.4).

### Okvara ledvic

Pri bolnikih z ocenjeno glomerulno filtracijo 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ali z očistkom kreatinina 60 ml/min do  $< 90$  ml/min ni potrebno prilagajati odmerka.

Pri bolnikih z ocenjeno glomerulno filtracijo  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ali z očistkom kreatinina  $< 60$  ml/min kanagliflozina ne smete uvesti. Pri bolnikih, ki dobro prenašajo kanagliflozin, pri katerih se ocenjena glomerulna filtracija zmanjša in ostane pod 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ali očistek kreatinina pod 60 ml/min, je treba odmerek kanagliflozina zmanjšati na 100 mg enkrat na dan oziroma vzdrževati ta odmerek. Zdravljenje s kanagliflozinom je treba prekiniti pri bolnikih, pri katerih ocenjena glomerulna filtracija vztraja pri vrednostih pod 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ali njihov očistek kreatinina vztraja pri vrednostih pod 45 ml/min (glejte poglavja 4.4, 4.8, 5.1 in 5.2).

Kanagliflozina ne smete uporabljati tudi pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo in pri bolnikih na dializi, ker učinkovitost zdravila pri teh skupinah bolnikov ni pričakovana (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

### Okvara jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter prilagajanje odmerjanja ni potrebno.

Kanagliflozina niso preučevali pri bolnikih s hudo okvaro jeter, zato uporabe pri teh bolnikih ne priporočamo (glejte poglavje 5.2).

### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost kanagliflozina pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

### Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Zdravilo Invokana je treba jemati peroralno enkrat na dan, najbolje pred prvim dnevnim obrokom. Tablete je treba pogoltniti cele.

Če bolnik izpusti odmerek, naj ga vzame takoj, ko se spomni, vendar na isti dan ne sme vzeti dveh odmerkov zdravila.

## 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

##### Splošno

Zdravila Invokana niso preučevali pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1, zato uporaba pri teh bolnikih ni priporočljiva.

Zdravila Invokana ne smete uporabljati za zdravljenje diabetične ketoacidoze, saj pri tem ni učinkovito.

##### Okvara ledvic

Učinkovitost delovanja kanagliflozina je odvisna od delovanja ledvic. Pri bolnikih, ki imajo zmerno okvaro ledvic je njegova učinkovitost zmanjšana, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic pa najverjetneje ni učinkovito. (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z ocenjeno glomerulno filtracijo  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ali z očistkom kreatinina  $< 60$  ml/min so poročali o večji pogostnosti neželenih učinkov, ki so povezani s hipovolemijo (na primer o položajni omotici, ortostatski hipotenziji in hipotenziji), predvsem pri bolnikih, ki so jemali odmerek 300 mg. Pri teh bolnikih so poročali tudi o več dogodkih z zvišano koncentracijo kalija ter o večjem zvišanju koncentracije kreatinina v serumu in dušika sečnine v krvi (BUN – Blood Urea Nitrogen) (glejte poglavje 4.8).

Zato je treba dnevni odmerek kanagliflozina pri bolnikih z ocenjeno glomerulno filtracijo  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ali očistkom kreatinina  $< 60$  ml/min omejiti na 100 mg. Pri bolnikih z ocenjeno glomerulno filtracijo  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ali z očistkom kreatinina  $< 45$  ml/min se kanagliflozina ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (ocenjena glomerulna filtracija  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ali očistek kreatinina  $< 30$  ml/min) ali s končno ledvično odpovedjo kanagliflozina niso preskušali.

Priporočljivo je spremljanje delovanja ledvic, in sicer:

- pred uvedbo kanagliflozina, nato pa najmanj enkrat na leto (glejte poglavja 4.2, 4.8, 5.1 in 5.2).
- pred uvedbo sočasnega zdravila, ki bi lahko zmanjševalo delovanje ledvic, in nato periodično v nadaljevanju zdravljenja z njim.
- če se delovanje ledvic približuje mejnim vrednostim za zmerno ledvično okvaro, vsaj 2 do 4-krat na leto. Če se zmanjša ocenjena glomerulna filtracija pod 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ali očistek kreatinina  $< 45$  ml/min, je treba zdravljenje s kanagliflozinom prekiniti.

##### Uporaba pri bolnikih s tveganjem za neželene učinke, povezane s hipovolemijo

Kanagliflozin zaradi svojega mehanizma delovanja povečuje izločanje glukoze z urinom in tako povzroča osmotsko diurezo, ki lahko zmanjša znotrajžilni volumen in zniža krvni tlak (glejte poglavje 5.1). V nadzorovanih kliničnih študijah s kanagliflozinom so pri uporabi odmerka 300 mg opazili povečano pogostnost neželenih učinkov, povezanih s hipovolemijo (na primer položajne omotice, ortostatske hipotenzije ali hipotenzije). Pogostnost teh neželenih učinkov je bila največja v prvih treh mesecih (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, pri katerih lahko s kanagliflozinom povzročeno zmanjšanje krvnega tlaka predstavlja nevarnost, kot so bolniki z znano srčnožilno boleznijo, bolniki z ocenjeno glomerulno filtracijo  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, bolniki, ki jemljejo antihipertenzive s hipotenzijo v anamnezi, bolniki, ki jemljejo diuretike ali starostniki ( $\geq 65$  let) je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Zaradi hipotenzije so večinoma opazili majhno povprečno zmanjšanje ocenjene glomerulne filtracije v prvih 6 tednih po začetku zdravljenja s kanagliflozinom. Pri zgoraj navedenih bolnikih, ki so nagnjeni k bolj obsežnemu zmanjšanju znotrajžilnega volumna, so včasih opazili tudi bolj obsežno zmanjšanje ocenjene glomerulne filtracije (za  $> 30\%$ ), kar se je sčasoma popravilo, v redkih primerih je bila potrebna prekinitev zdravljenja s kanagliflozinom (glejte poglavje 4.8).

Bolnikom je treba naročiti, naj zdravniku povedo za simptome hipovolemije. Uporaba kanagliflozina ni priporočljiva pri bolnikih, ki jemljejo diuretike Henleyeve zanke (glejte poglavje 4.5) ali pri bolnikih s hipovolemijo, npr. zaradi akutne bolezni (kot so gastrointestinalne bolezni).

Če pri bolnikih, ki prejemajo kanagliflozin, pride do sočasnih težav, ki lahko povzročijo hipovolemijo (na primer nekatere gastrointestinalne bolezni), je priporočeno skrbno spremljanje volumskega statusa (na primer s telesnim pregledom, z meritvami krvnega tlaka, z laboratorijskimi preiskavami vključno s testi delovanja ledvic) in določanje koncentracije elektrolitov v serumu. Če pride do hipovolemije med zdravljenjem s kanagliflozinom, velja razmisliti o začasni prekinitvi uporabe kanagliflozina, dokler se stanje ne izboljša. V primeru prekinitve zdravljenja je treba razmisliti o bolj pogostem spremljanju glikemije.

#### Diabetična ketoacidoza

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci SGLT2, vključno s kanagliflozinom, so poročali o redkih primerih diabetične ketoacidoze (DKA), vključno z življenjsko ogrožajočimi in smrtnimi primeri. Potek bolezni je bil v številnih primerih atipičen, z le zmerno zvečano koncentracijo glukoze v krvi, pod 14 mmol/l (250 mg/dl). Ni znano, ali je DKA verjetnejša pri večjih odmerkih kanagliflozina.

Če se pojavijo nespecifični simptomi, kot so navzea, bruhanje, anoreksija, bolečine v trebuhu, huda žeja, težave z dihanjem, zmedenost, nenavadna utrujenost ali zaspanost, je treba upoštevati možnost, da gre za diabetično ketoacidozo. Če se pojavijo ti simptomi, je treba takoj preveriti, ali gre za ketoacidozo, ne glede na koncentracijo glukoze v krvi.

Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na DKA ali že imajo diagnozo DKA, je treba zdravljenje s kanagliflozinom takoj prekiniti.

Pri bolnikih, ki so hospitalizirani zaradi večjih kirurških posegov ali resnih akutnih bolezni, je treba zdravljenje prekiniti. V obeh primerih se lahko zdravljenje s kanagliflozinom ponovno uvede, ko je stanje bolnikov stabilizirano.

Pred uvedbo zdravljenja s kanagliflozinom je treba v bolnikovi anamnezi oceniti dejavnike, ki bi lahko povečali nagnjenost h ketoacidozi.

Bolniki z večjim tveganjem za DKA so lahko bolniki z majhno funkcijsko rezervo celic beta (bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 z majhno koncentracijo C-peptida ali latentno avtoimuno sladkorno boleznijo pri odraslih (LADA - *latent autoimmune diabetes in adults*) ali bolniki s pankreatitisom v anamnezi), bolniki s stanji, ki vodijo v omejen vnos hrane ali hudo dehidracijo, bolniki po zmanjšanju odmerka insulina in bolniki s povečanimi potrebami po insulinu zaradi akutnih bolezni, kirurških posegov ali zlorabe alkohola. Pri teh bolnikih je treba uporabljati zaviralce SGLT2 previdno.

Pri bolnikih, ki se jim je med zdravljenjem z zaviralci SGLT2 pojavila DKA, ponovna uvedba zdravljenja z zaviralci SGLT2 ni priporočljiva, razen če je ugotovljen in odpravljen kakšen drug nedvomen sprožilni dejavnik.

Varnost in učinkovitost kanagliflozina pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 nista bili ugotovljeni, zato se za zdravljenje teh bolnikov kanagliflozin ne sme uporabljati. Omejeni podatki kliničnih preskušanj kažejo, da se DKA pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1, ki so bili zdravljeni z zaviralci SGLT2, pojavi pogosto.

#### Povečan hematokrit

Pri zdravljenju s kanagliflozinom so opazili povečan hematokrit (glejte poglavje 4.8), zato pri bolnikih s predhodno povečanim hematokritom svetujemo previdnost.

#### Starostniki ( $\geq 65$ let)

Pri starostnikih je tveganje za hipovolemijo lahko večje, večja je tudi možnost, da jemljejo diuretike in da imajo zmanjšano delovanje ledvic. Pri bolnikih, ki so stari  $\geq 75$  let, so poročali o večji pogostosti neželenih učinkov, ki so povezani s hipovolemijo (na primer o položajni omotici, ortostatski

hipotenziji in hipotenziji). Poleg tega so pri teh bolnikih poročali tudi o večjem zmanjšanju ocenjene glomerulne filtracije (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

#### Genitalne glivične okužbe

V skladu z mehanizmom zaviranja prenašalca SGLT2 (sodium glucose co-transporter 2) in povečanjem izločanja glukoze z urinom so v kliničnih študijah poročali o vulvovaginalni kandidozi pri ženskah in o balanitisu ter balanopostitisu pri moških (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih moškega in ženskega spola, ki so imeli genitalno glivično okužbo v anamnezi, je bila verjetnost za razvoj okužbe večja. Do balanitisa oziroma balanopostitisa je prihajalo predvsem pri moških bolnikih, ki niso bili obrezani. V redkih primerih so poročali o fimozii in v nekaj primerih so izvedli cirkumcizijo. Genitalne glivične okužbe so večinoma zdravili z lokalnimi antimikotiki, ki jih je bodisi predpisal zdravnik ali pa so se bolniki z njimi zdravili sami, zdravljenje z zdravilom Invokana pa so pri tem nadaljevali.

#### Srčno popuščanje

Pri bolnikih razreda III po Newyorškem združenju za srce (NYHA - New York Heart Association) je izkušenj malo, pri bolnikih razreda NYHA IV v okviru kliničnih študij ni nobenih izkušenj z uporabo kanagliflozina.

#### Amputacije na spodnjih okončinah

V dolgoročnih kliničnih študijah kanagliflozina pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in s srčnožilno boleznijo ali z velikim tveganjem za srčnožilno bolezen, ki še potekajo, so pri bolnikih, zdravljenih s kanagliflozinom, opazili povečano število primerov amputacij na spodnjih okončinah (predvsem prstov na nogah).

Osnovnega mehanizma niso ugotovili, zato razen splošnih dejavnikov tveganja dejavniki tveganja za amputacije niso znani. Upoštevati je treba varnostne ukrepe, kot so skrbno spremljanje bolnikov z večjim tveganjem za amputacije ter podučitev bolnikov o pomembnosti rutinske nege stopal in vzdrževanju zadostne hidracije. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo dogodki, ki vodijo do amputacij, kot so razjede na koži spodnjih okončin, okužba, osteomielitis ali gangrena, bo morda treba razmisliti tudi o ukinitvi zdravljenja s kanagliflozinom.

#### Laboratorijske preiskave urina

Pri bolnikih, ki jemljejo kanagliflozin, je, zaradi njegovega mehanizma delovanja, rezultat testa prisotnosti glukoze v urinu pozitiven.

#### Laktozna intoleranca

Tablete vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### Farmakodinamične interakcije

##### Diuretiki

Kanagliflozin lahko okrepi delovanje diuretikov in poveča tveganje za dehidracijo in hipotenzijo (glejte poglavje 4.4).

##### Insulin in spodbujevalci izločanja insulina

Insulin in spodbujevalci izločanja insulina, kot je sulfonilsečnina, lahko povzročijo hipoglikemijo. Zato je za zmanjševanje tveganja za hipoglikemijo pri sočasnem zdravljenju s kanagliflozinom v nekaterih primerih potrebno zmanjšati odmerek insulina oziroma spodbujevalca izločanja insulina (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

#### Farmakokinetična medsebojna delovanja z drugimi učinkovinami

##### Vpliv drugih učinkovin na kanagliflozin

Metabolizem kanagliflozina poteka predvsem s konjugacijo v glukuronide s posredovanjem UDP glukuronozil transferaze 1A9 (UGT1A9) in 2B4 (UGT2B4). Kanagliflozin se prenaša vezan na

P-glikoprotein (P-gp) in membranski transporterski protein (ABCG2 oz. BCRP - Breast Cancer Resistance Protein).

Induktorji encimov (kot so šentjanževka [*Hypericum perforatum*], rifampicin, barbiturati, fenitoin, karbamazepin, ritonavir in efavirenz) lahko povzročijo zmanjšano izpostavljenost kanagliflozinu. Pri sočasni uporabi kanagliflozina z rifampicinom (ki je induktor številnih aktivnih prenašalcev in encimov, ki presnavljajo učinkovine) so opazili zmanjšanje sistemske izpostavljenosti (AUC) kanagliflozinu za 51% in zmanjšanje najvišje plazemske koncentracije ( $C_{max}$ ) za 28%. Tako zmanjšanje izpostavljenosti kanagliflozinu lahko zmanjša njegovo učinkovitost.

Če je sočasna uporaba induktorjev encimov UGT in transportnih proteinov s kanagliflozinom neizogibna, je za presojo odziva na kanagliflozin smiselno spremljati urejenost glikemije. Če je sočasna uporaba induktorjev encimov UGT s kanagliflozinom neizogibna je treba razmisliti o zvečanju odmerka na 300 mg enkrat na dan, če bolnik trenutno dobro prenaša zdravljenje s kanagliflozinom v odmerku 100 mg enkrat na dan, ima ocenjeno glomerulno filtracijo  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ali očistek kreatinina  $\geq 60$  ml/min in potrebuje dodaten nadzor nad glikemijo. Pri bolnikih z ocenjeno glomerulno filtracijo 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ali očistkom kreatinina 45 ml/min do  $< 60$  ml/min, ki jemljejo kanagliflozin 100 mg in sočasno induktorje encimov UGT in potrebujejo dodaten nadzor nad glikemijo, je treba razmisliti o drugem antihiperглиkemičnem zdravljenju (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Holestiramin lahko zmanjša izpostavljenost kanagliflozinu. Da bi zmanjšali morebitne motnje absorpcije je treba kanagliflozin jemati najmanj 1 uro pred in 4-6 ur po jemanju adsorbentov žolčnih kislin.

Študije medsebojnih delovanj kažejo, da metformin, hidroklorotiazid, peroralni kontraceptivi (etanilestradiol in levonorgestrol), ciklosporin in/ali probenecid ne vplivajo na farmakokinetiko kanagliflozina.

#### Vpliv kanagliflozina na druge učinkovine

**Digoksin:** Kombinacija kanagliflozina v odmerku 300 mg enkrat na dan, 7 dni, z enkratnim odmerkom 0,5 mg digoksina in nato z 0,25 mg digoksina na dan, 6 dni, je povzročila povečanje AUC digoksina za 20% in zvišanje  $C_{max}$  digoksina za 36%, verjetno zaradi zaviranja P-glikoproteina. Opazili so, da kanagliflozin *in vitro* zavira P-gp. Bolnike, ki jemljejo digoksin ali druge kardiotonične glikozide (na primer digitoksin), je treba ustrezno spremljati.

**Dabigatran:** Učinka sočasne uporabe kanagliflozina (šibek zaviralec P-gp) na dabigatran eteksilat (substrat P-gp) niso preučevali. Pri sočasni uporabi dabigatrana in kanagliflozina, lahko pride do zvečanja koncentracij dabigatrana, zato je treba bolnika spremljati (za znake krvavitve ali anemije).

**Simvastatin:** Kombinacija kanagliflozina v odmerku 300 mg enkrat na dan, 6 dni, z enkratnim odmerkom 40 mg simvastatina (ki je substrat CYP3A4) je povzročila povečanje AUC simvastatina za 12% in zvišanje njegove  $C_{max}$  za 9% ter povečanje AUC simvastatinske kisline za 18% in zvišanje njene  $C_{max}$  za 26%. Povečanje izpostavljenosti simvastatinu oziroma simvastatinski kislini ni klinično pomembno.

Zaviranja BCRP v črevesju s kanagliflozinom ni mogoče izključiti, zato lahko pride do povečane izpostavljenosti zdravilom, ki jih prenaša BCRP (npr. nekateri statini, kot je rosuvastatin in nekatere učinkovine za zdravljenje rakavih bolezni).

V študijah medsebojnih delovanj kanagliflozin v stanju dinamičnega ravnovesja ni imel klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko metformina, peroralnih kontraceptivov (etanilestradiol in levonorgestrol), glibenklamida, paracetamola, hidroklortiazida in varfarina.

## Vpliv učinkovine na rezultate laboratorijskih testov

### Preiskava 1,5-AG

Zaradi povečane količine z urinom izločene glukoze so pri jemanju zdravila Invokana vrednosti 1,5-dehidro-sorbitola (1,5-AG) lahko lažno zmanjšane. Meritve 1,5-AG za oceno uspešnosti nadzora glikemije so nezanesljive. Zato se pri bolnikih, ki jemljejo kanagliflozin, preiskave 1,5-AG ne sme uporabljati za oceno uspešnosti nadzora glikemije. Priporočamo, da se za dodatne podatke obrnete na izdelovalca testa 1,5-AG.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Ni podatkov o uporabi kanagliflozina pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Kanagliflozin se ne sme uporabljati med nosečnostjo. V primeru nosečnosti je treba zdravljenje s kanagliflozinom prekiniti.

### Dojenje

Ni znano ali se kanagliflozin in/ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakološki/toksikološki podatki pri živalih kažejo, da se kanagliflozin oz. njegovi presnovki izločajo v mleko, kot tudi farmakološke učinke na dojene mladiče in mlade podgane, ki so bile izpostavljene kanagliflozinu (glejte poglavje 5.3). Tveganja za novorojenčke/otroke ne moremo izključiti. Med dojenjem se kanagliflozin ne sme uporabljati.

### Plodnost

Vpliva kanagliflozina na plodnost pri ljudeh niso preučevali. V študijah na živalih niso opazili vpliva na plodnost (glejte poglavje 5.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Kanagliflozin nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Kljub temu je treba bolnike opozoriti na tveganje za hipoglikemijo, kadar prejemajo kanagliflozin kot dodatno zdravilo poleg insulina ali sekretagoga insulina, in na povečano tveganje za neželene učinke, ki so povezani s hipovolemijo, na primer za položajno omotico (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8).

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnosti zdravila

Varnost uporabe kanagliflozina so ocenjevali v devetih dvojno slepih nadzorovanih kliničnih študijah faze III pri 10.285 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, med katerimi je 3.139 bolnikov prejelo 100 mg kanagliflozina in 3.506 bolnikov 300 mg kanagliflozina.

Do primarne ocene varnosti in prenosljivosti zdravila so prišli z analizo združenih podatkov (N = 2.313) iz štirih 26-tedenskih s placebom nadzorovanih kliničnih študij (z monoterapijo oziroma z dodajanjem zdravila bodisi metforminu, kombinaciji metformina in sulfonilsečnine ali kombinaciji metformina in pioglitazona). Neželeni učinki, o katerih so med zdravljenjem najbolj pogosto poročali, so bili hipoglikemija pri kombinaciji z insulinom ali s sulfonilsečnino, vulvovaginalna kandidoza, okužba sečil in poliurija ali polakisurija (torej pogosto uriniranje). Neželeni učinki, zaradi katerih so prekinili zdravljenje pri  $\geq 0,5\%$  vseh bolnikov, ki so v študijah prejeli kanagliflozin, so bili vulvovaginalna kandidoza (0,7% bolnic) in balanitis oziroma balanopostitis (0,5% bolnikov moškega spola). Za ugotavljanje neželenih učinkov so izvedli dodatno analizo podatkov o varnosti zdravila (vključno s podatki pri dolgotrajni uporabi) v kateri so ocenili neželene učinke, poročane v celotnem programu študij s kanagliflozinom (s placebom in aktivno nadzorovanih študij) (glejte preglednico 1) (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

### Tabelarni pregled neželenih učinkov

Podatki o neželenih učinkih v preglednici 1 izhajajo iz zgoraj opisane analize združenih podatkov štirih 26-tedenskih, s placebom nadzorovanih študij (n = 2.313). V preglednico so vključeni tudi podatki o neželenih učinkih s celega sveta, poročanih v obdobju trženja zdravila. Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti in po organskih sistemih. Kategorije pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

#### **Preglednica 1: Preglednica neželenih učinkov (po klasifikaciji MedDRA) iz s placebom nadzorovanih študij<sup>a</sup> in neželenih učinkov poročanih v obdobju trženja zdravila**

<b>Organski sistem</b>	<b>neželen učinek</b>
Pogostnost	
<b><i>Bolezni imunskega sistema</i></b>	
redki	anafilaktična reakcija
<b><i>Presnovne in prehranske motnje</i></b>	
zelo pogosti	hipoglikemija pri uporabi v kombinaciji z insulinom in sulfonilsečnino
občasni	dehidracija*
redki	diabetična ketoacidoza**
<b><i>Bolezni živčevja</i></b>	
občasni	položajna omotica*, sinkopa*
<b><i>Žilne bolezni</i></b>	
občasni	hipotenzija*, ortostatska hipotenzija*
<b><i>Bolezni prebavil</i></b>	
pogosti	obstipacija, žeja <sup>b</sup> , navzea
<b><i>Bolezni kože in podkožja</i></b>	
občasni	izpuščaj <sup>c</sup> , urtikarija
redki	angioedem <sup>d</sup>
<b><i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i></b>	
občasni	zlom kosti <sup>e</sup>
<b><i>Bolezni sečil</i></b>	
pogosti	poliurija ali polakisurija <sup>f</sup> , okužba sečil (v obdobju trženja zdravila so poročali o pielonefritisu in urosepsi)
občasni	levična odpoved (predvsem zaradi izgube tekočine)
<b><i>Motnje reprodukcije in dojk</i></b>	
zelo pogosti	vulvovaginalna kandidoza*** <sup>g</sup>
pogosti	balanitis ali balanopostitis*** <sup>h</sup>
<b><i>Preiskave</i></b>	
pogosti	Dislipidemija <sup>j</sup> , povečan hematokrit*** <sup>j</sup>
občasni	povečana koncentracija kreatinina v krvi*** <sup>k</sup> , povečana koncentracija sečnine v krvi*** <sup>l</sup> , povečana koncentracija kalija v krvi*** <sup>m</sup> , povečana koncentracija fosfata v krvi <sup>n</sup>
<b><i>Kirurški in drugi medicinski posegi</i></b>	
občasni	amputacije spodnjih okončin (v glavnem prstov na nogah), predvsem pri bolnikih z večjim tveganjem za srčne bolezni

- 
- \* v povezavi s hipovolemijo; glejte poglavje 4.4.
- \*\* glejte poglavje 4.4.
- a Profili varnostnih podatkov iz posameznih ključnih študij (vključno s študijami z bolniki z zmerno okvaro ledvic, s starejšimi bolniki [starih od  $\geq 50$  do  $\leq 80$  let]; bolnikih s povečanim tveganjem za kardiovaskularne bolezni) so se večinoma ujemali z neželenimi učinki, ki so navedeni v tej preglednici.
- b Izraz žeja vključuje žejo, suha usta in polidipsijo.
- c Izraz izpuščaj vključuje eritematozni izpuščaj, generaliziran izpuščaj, makulozen izpuščaj, makulopapularen izpuščaj, papulozen izpuščaj, srbeč izpuščaj, pustulozen izpuščaj in vezikulozen izpuščaj.
- d Na osnovi izkušenj s kanagliflozinom v obdobju trženja zdravila.
- e O zlomu kosti so poročali pri 0,7% pri 100 mg kanagliflozina, 0,6% pri 300 mg kanagliflozina in 0,3% pri placebo. Dodatni podatki so navedeni v nadaljevanju v poglavju Zlom kosti.
- f Izraza poliurija in polakisurija vključujeta poliurijo, polakisurijo, nenadno močno nujno po uriniranju (urgenco), nikturijo in povečano količino izločenega urina.
- g Izraz vulvovaginalna kandidoza vključuje vulvovaginalno kandidozo, vulvovaginalno glivično okužbo, vulvovaginitis, okužbo nožnice, vulvitis in genitalno glivično okužbo.
- h Izraza balanitis in balanopostitis vključujeta balanitis, balanopostitis, kandidozni balanitis in genitalno glivično okužbo.
- i Povprečni odstotek povečanja glede na začetno vrednost za 100 mg kanagliflozina in 300 mg kanagliflozina v primerjavi s placebom je bil za celokupni holesterol 3,4% in 5,2% v primerjavi z 0,9%; HDL-holesterol 9,4% in 10,3% v primerjavi s 4,0%; LDL-holesterol 5,7% in 9,3% v primerjavi z 1,3%; ne-HDL-holesterol 2,2% in 4,4% v primerjavi z 0,7%; trigliceride 2,4% in 0,0% v primerjavi z 7,6%.
- j Povprečna sprememba hematokrita glede na začetno vrednost je bila 2,4% za 100 mg kanagliflozina in 2,5% za 300 mg kanagliflozina v primerjavi z 0,0% za placebo.
- k Povprečni odstotek spremembe glede na začetno vrednost kreatinina je bil 2,8% za 100 mg kanagliflozina in 4,0% 300 mg kanagliflozina v primerjavi z 1,5% za placebo.
- l Povprečni odstotek spremembe koncentracije dušika iz sečnine v krvi (BUN) glede na začetno vrednost je bil 17,1% za 100 mg kanagliflozina in 18,0% za 300 mg kanagliflozina v primerjavi z 2,7% za placebo.
- m Povprečni odstotek spremembe koncentracije kalija v krvi je bil 0,5% za 100 mg kanagliflozina in 1,0% za 300 mg kanagliflozina v primerjavi z 0,6% za placebo.
- n V primerjavi s placebom je bil povprečni odstotek spremembe koncentracije fosfata v serumu, glede na začetno vrednost 3,6% za 100 mg kanagliflozina in 5,1% za 300 mg kanagliflozina.

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### Neželeni učinki, povezani s hipovolemijo

V analizi združenih podatkov štirih 26-tedenskih s placebom nadzorovanih študij je bila pogostnost vseh neželenih učinkov, ki so povezani s hipovolemijo (na primer položajne omotice, ortostatske hipotenzije, hipotenzije, dehidracije in sinkope) 1,2% pri uporabi 100 mg kanagliflozina, 1,3% pri uporabi 300 mg kanagliflozina in 1,1% pri uporabi placeba. V dveh aktivno nadzorovanih študijah je bila pogostnost teh neželenih učinkov pri zdravljenju z zdravilom Invokana podobna kot pri uporabi primerjalnih zdravil.

V posebni kardiovaskularni študiji, v katero so bili vključeni večinoma starejši bolniki z večjo pogostnostjo zapletov sladkorne bolezni, je bila pogostnost neželenih učinkov, povezanih s hipovolemijo, 2,8% pri uporabi 100 mg kanagliflozina, 4,6% pri uporabi 300 mg kanagliflozina in 1,9% pri uporabi placeba.

Za oceno dejavnikov tveganja za navedene neželene učinke so izvedli večjo analizo združenih podatkov bolnikov ( $n = 9.439$ ) iz osmih nadzorovanih študij faze III z obema odmerkoma kanagliflozina. Rezultati te združene analize so pokazali večinoma večjo pogostnost teh neželenih učinkov pri bolnikih, ki so jemali diuretike Henleyeve zanke, pri bolnikih z izhodiščno vrednostjo ocenjene glomerulne filtracije od  $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  do  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  in pri bolnikih, ki so bili stari  $\geq 75$  let. Pri bolnikih, ki so jemali diuretike Henleyeve zanke, je bila pogostnost teh neželenih učinkov 3,2% pri uporabi 100 mg kanagliflozina in 8,8% pri uporabi 300 mg kanagliflozina v primerjavi s 4,7% v kontrolni skupini. Pri bolnikih z izhodiščno vrednostjo ocenjene glomerulne filtracije od  $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  do  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  je bila pogostnost teh neželenih učinkov 4,8% pri uporabi 100 mg kanagliflozina in 8,1% pri uporabi 300 mg kanagliflozina v primerjavi z 2,6% v kontrolni skupini. Pri bolnikih, ki so bili stari  $\geq 75$  let, je bila pogostnost teh neželenih učinkov 4,9% pri uporabi 100 mg kanagliflozina in 8,7% pri uporabi 300 mg kanagliflozina v primerjavi z 2,6% v kontrolni skupini (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

V posebni kardiovaskularni študiji in po podatkih združene analize pogostnost prekinitve zdravljenja zaradi neželenega učinka, povezanega s hipovolemijo, in pogostnost resnih neželenih učinkov, povezanih s hipovolemijo, nista bili povečani zaradi zdravljenja s kanagliflozinom.

#### Hipoglikemija in dodajanje zdravila insulinu ali spodbujevalcu izločanja insulina

Pri uporabi zdravila v monoterapiji ali kot dodatka metforminu je bila v zdravljenih skupinah, vključno s skupino s placebom, pogostnost hipoglikemije majhna (približno 4%). Pri dodajanju kanagliflozina insulinu so hipoglikemijo opazili pri 49,3% bolnikov, ki so prejeli 100 mg kanagliflozina, pri 48,2% bolnikov, ki so prejeli 300 mg kanagliflozina in pri 36,8% bolnikov, ki so prejeli placebo, hudo hipoglikemijo so opazili pri 1,8% bolnikov, ki so prejeli 100 mg kanagliflozina, pri 2,7% bolnikov, ki so prejeli 300 mg kanagliflozina in pri 2,5% bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri dodajanju zdravila sulfonilsečnini so hipoglikemijo opazili pri 4,1% bolnikov, ki so prejeli 100 mg kanagliflozina, pri 12,5% bolnikov, ki so prejeli 300 mg kanagliflozina in pri 5,8% bolnikov, ki so prejeli s placebo (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

#### Genitalne glivične okužbe

O vulvovaginalni kandidozi (vključno z vulvovaginitisom in vulvovaginalno glivično okužbo) so poročali pri 10,4% bolnic s 100 mg kanagliflozina, pri 11,4% bolnic s 300 mg kanagliflozina v primerjavi s 3,2% bolnic, ki so prejemale placebo. Do večine poročil o vulvovaginalni kandidozi je prišlo v prvih štiri mesecih zdravljenja s kanagliflozinom. Med bolnicami, ki so jemale kanagliflozin, je pri 2,3% prišlo do več kot ene okužbe. Skupno je 0,7% vseh bolnic prekinilo zdravljenje s kanagliflozinom zaradi vulvovaginalne kandidoze (glejte poglavje 4.4).

O kandidoznem balanitisu oziroma balanopostitisu so med bolniki moškega spola poročali pri 4,2% bolnikov s 100 mg kanagliflozina, pri 3,7% bolnikov s 300 mg kanagliflozina v primerjavi z 0,6% bolnikov, ki so prejeli placebo. Med bolniki, ki so jemali kanagliflozin, je pri 0,9% prišlo do več kot ene okužbe. Skupno je 0,5% vseh bolnikov moškega spola prekinilo zdravljenje s kanagliflozinom zaradi kandidoznega balanitisa oziroma balanopostitisa. Poročali so o redkih primerih fimoze in v nekaj primerih so izvedli cirkumcizijo (glejte poglavje 4.4).

#### Okužbe sečil

O okužbah sečil so pogosteje poročali pri bolnikih, ki so prejeli 100 mg oziroma 300 mg kanagliflozina (5,9% oziroma 4,3%) v primerjavi s 4,0% pri tistih, ki so prejeli placebo. Večina okužb je bila blago do zmerno izražena, pogostnost resnih neželenih dogodkov pri tem ni bila povečana. Bolniki so se odzvali na običajno zdravljenje in nadaljevali zdravljenje s kanagliflozinom.

#### Zlom kosti

V študiji srčnožilnih učinkov pri 4.327 bolnikih z znano srčnožilno boleznijo ali z velikim tveganjem zanjo, je bila pojavnost za zlom kosti (preračunana na 100 bolnikov-let izpostavljenosti) 1,6 pri bolnikih, ki so jemali 100 mg ali 300 mg kanagliflozina, in 1,1 pri bolnikih, ki so jemali placebo. Do razlik v pojavnosti zlomov kosti je prihajalo v prvih 26 tednih zdravljenja. V drugih študijah sladkorne bolezni tipa 2 s kanagliflozinom, v katere je bilo vključenih 5.800 bolnikov iz splošne populacije bolnikov s sladkorno boleznijo, razlik v tveganju za zlom kosti v primerjavi s kontrolno skupino niso opazili. Po 104 tednih zdravljenja ni bilo negativnega vpliva kanagliflozina na kostno gostoto.

#### Posebne skupine bolnikov

##### Starostniki (≥ 65 let)

V združeni analizi podatkov iz osmih s placebom in z učinkovino nadzorovanih študij, je bil varnostni profil zdravila pri starejših bolnikih večinoma enak kot pri mlajših bolnikih. Pri bolnikih, starih ≥ 75 let, so opazili večjo pogostnost neželenih učinkov, ki so povezani s hipovolemijo (kot so položajna omotica, ortostatska hipotenzija in hipotenzija). Pogostnosti teh neželenih učinkov so bile 4,9% pri 100 mg kanagliflozina, 8,7% pri 300 mg kanagliflozina in 2,6% v kontrolni skupini. Zmanjšanje ocenjene glomerulne filtracije je bilo -3,6% oziroma -5,2% pri uporabi zdravila Invokana v odmerku 100 mg oziroma 300 mg v primerjavi s kontrolno skupino (-3,0%) (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

### Okvara ledvic (z ocenjeno glomerulno filtracijo < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ali z očistkom kreatinina < 60 ml/min)

Pri bolnikih z izhodiščno vrednostjo ocenjene glomerulne filtracije < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ali z očistkom kreatinina < 60 ml/min so opazili večjo pogostnost neželenih učinkov, povezanih s hipovolemijo (kot so položajna omotica, ortostatska hipotenzija in hipotenzija), in sicer 4,7% pri 100 mg kanagliflozina in 8,1% pri 300 mg kanagliflozina ter 1,5% pri placebu (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Skupna pogostnost zvišanih koncentracij kalija v serumu je bila večja pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic, in sicer 7,5% pri 100 mg kanagliflozina in 12,3% pri 300 mg kanagliflozina ter 8,1% pri placebu. Zvišanja so bila večinoma prehodna, specifično zdravljenje ni bilo potrebno.

Pri uporabi obeh odmerkov kanagliflozina so opazili zvišanje koncentracije kreatinina v serumu za 10-11% in zvišanje koncentracije dušika sečnine v krvi za približno 12%. Deleži bolnikov z obsežnejšim zmanjšanjem ocenjene glomerulne filtracije (> 30%) kadarkoli v času zdravljenja so bili 9,3% oziroma 12,2% pri uporabi 100 mg oziroma 300 mg kanagliflozina ter 4,9% pri uporabi placeba. Ob zaključku študije so takšno znižanje vrednosti izmerili pri 3,0% oziroma 4,0% bolnikov, ki so uporabljali 100 mg oziroma 300 mg kanagliflozina, ter pri 3,3% bolnikov, ki so prejeli placebo (glejte poglavje 4.4).

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Zdrave osebe so večinoma dobro prenašale enkratne odmerke do 1.600 mg kanagliflozina, bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 pa odmerke 300 mg dvakrat na dan v obdobju 12 tednov.

### Zdravljenje

V primeru prevelikega odmerjanja je smiselno začeti z običajnimi podpornimi ukrepi, kot so odstranjevanje nabsorbiranega zdravila iz prebavil, klinično spremljanje bolnika in uvedba kliničnih ukrepov, če so potrebni. S 4-urno hemodializo se je kanagliflozin izločil v zanemarljivo majhnem obsegu. Ni pričakovati, da bi kanagliflozin iz telesa lahko odstranjevali s peritonealno dializo.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje diabetesa, drugi antidiabetiki razen insulinov.  
Oznaka ATC: A10BX11.

### Mehanizem delovanja

Prenašalni protein za natrij in glukozo v ledvicah 2 (SGLT2 - sodium-glucose co-transporter 2) v proksimalnih ledvičnih tubulih, je odgovoren za večji del reabsorpcije filtrirane glukoze iz svetline ledvičnega tubula. Pokazalo se je, da je pri bolnikih s sladkorno boleznijo obseg reabsorpcije glukoze v ledvicah povečan, kar lahko prispeva k vztrajno zvišani koncentraciji glukoze v krvi. Kanagliflozin je peroralno aktiven zaviralec prenašalca SGLT2. Z zaviranjem prenašalca SGLT2 kanagliflozin zmanjša reabsorpcijo filtrirane glukoze in zniža prag za izločanje glukoze v ledvicah (RT<sub>G</sub> - renal threshold for glucose), s tem pa poveča izločanje glukoze z urinom (UGE-urinary glucose excretion) in z mehanizmom, ki ni odvisen od insulina, zniža zvišane koncentracije glukoze v plazmi pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Povečano izločanje glukoze z urinom zaradi zaviranja prenašalca SGLT2 se kaže tudi z osmotsko diurezo. Diuretični učinek povzroča znižanje krvnega tlaka. Poleg tega povečano izločanje glukoze z urinom pomeni izgubo kalorij in s tem zmanjšanje telesne mase, kar so dokazali v študijah z bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2.

Delovanje kanagliflozina na povečanje izločanja glukoze z urinom, s čimer neposredno zniža koncentracijo glukoze v plazmi, je neodvisno od insulina. V kliničnih študijah s kanagliflozinom so opazili izboljšanje ocene modela homeostaze za delovanje celic beta (model HOMA) in izboljšan odziv celic beta s sekrecijo insulina na stimulacijo z mešanim obrokom hrane.

V študijah faze III je odmerek 300 mg kanagliflozina pred obrokom omogočil bolj obsežno zmanjšanje nihanja koncentracije glukoze v krvi po obroku kot odmerek 100 mg. Do takega delovanja odmerka 300 mg kanagliflozina lahko pride deloma zaradi lokalnega zaviranja prenašalca SGLT1 v črevesju (pomembnega črevesnega prenašalca glukoze), ki je povezano s prehodno visoko koncentracijo kanagliflozina v svetlini črevesa, preden se zdravilo absorbira (kanagliflozin je šibak zaviralec prenašalca SGLT1). Študije niso pokazale, da bi kanagliflozin povzročal malabsorpcijo glukoze.

#### Farmakodinamični učinki

Po odmerjanju posameznih in večkratnih peroralnih odmerkov kanagliflozina bolnikom s sladkorno boleznijo tipa 2 so opazili od odmerka odvisno znižanje praga za izločanje glukoze v ledvicah in povečano izločanje glukoze z urinom. V študijah faze I so pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 z začetno vrednostjo praga za izločanje glukoze v ledvicah približno 13 mmol/l pri meritvi 24 ur po uporabi odmerka 300 mg opazili največje znižanje tega praga na približno 4 mmol/l do 5 mmol/l, kar kaže, da je tveganje za hipoglikemijo zaradi zdravljenja majhno. V vseh študijah faze I je pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so prejeli kanagliflozin bodisi v odmerku 100 mg ali 300 mg, znižanje praga za izločanje glukoze povzročilo povečano izločanje glukoze z urinom, ki je znašalo od 77 g/dan do 119 g/dan. Tako izločanje glukoze z urinom pomeni izgubo 308 kcal/dan do 476 kcal/dan. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 sta se znižan prag za izločanje glukoze in povečano izločanje glukoze z urinom ohranila v celotnem 26-tedenskem obdobju odmerjanja. Opazili so zmerno povečanje volumna dnevno izločenega urina (večinoma za < 400 ml do 500 ml), ki pa se je v nekaj dneh po odmerjanju zmanjšalo. Kanagliflozin je prehodno povečal izločanje sečne kisline z urinom (1. dan za 19% v primerjavi z izhodiščno vrednostjo, nato pa se je to povečanje postopoma zmanjševalo na 6% 2. dne in na 1% 13. dne). To je spremljalo vztrajno znižanje koncentracije sečne kisline v serumu za približno 20%.

V študiji enkratnih odmerkov pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 je odmerek 300 mg pred mešanim obrokom zakasnil absorpcijo glukoze v črevesju in znižal koncentracijo glukoze v krvi po obroku tako s pomočjo ledvičnega kot neledvičnega mehanizma delovanja.

#### Klinična učinkovitost in varnost

V devetih dvojno slepih, nadzorovanih kliničnih študijah učinkovitosti in varnosti, ki so jih izvedli za oceno učinka zdravila Invokana na urejanje glikemije, je skupno sodelovalo 10.285 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2. Pripadnost različnim rasam je bila naslednja: 72% bolnikov je bilo bele rase, 16% azijske rase, 4% črne rase, 8% je bilo pripadnikov drugih etničnih skupin. Šestnajst odstotkov (16%) bolnikov je bilo Špancev. Približno 58% bolnikov je bilo moškega spola. Povprečna starost vseh bolnikov je bila 59,6 let (od 21 do 96 let), pri čemer je bilo 3.082 bolnikov starih najmanj 65 let, 510 bolnikov pa najmanj 75 let. 58% bolnikov je imelo indeks telesne mase (ITM)  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ . V kliničnem razvojnem programu so preiskovali 1.085 bolnikov z izhodiščno vrednostjo ocenjene glomerulne filtracije od  $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  do  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ .

#### S placebo nadzorovane študije

Kanagliflozin so preučevali v monoterapiji, kot dvotirno zdravljenje skupaj z metforminom oziroma s sulfonilsečnino, kot trotirno zdravljenje z metforminom in s sulfonilsečnino oziroma z metforminom in s pioglitazonom ter kot dodatno zdravilo pri zdravljenju z insulinom (preglednica 2). Rezultati pri uporabi kanagliflozina v primerjavi z uporabo placeba so bili večinoma klinično pomembni in statistično značilni ( $p < 0,001$ ) pri urejanju glikemije, vključno z urejanjem odstotka  $\text{HbA}_{1c}$ , z odstotkom bolnikov, ki so dosegli raven  $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ , s spremembo koncentracije glukoze na tešče od izhodiščne vrednosti in spremembo koncentracije glukoze v plazmi 2 uri po obroku. Poleg tega so pri bolnikih opazili zmanjšanje telesne mase in znižanje sistoličnega krvnega tlaka v primerjavi z uporabo placeba.

**Preglednica 2: Rezultati učinkovitosti iz s placebom nadzorovanih kliničnih študij<sup>a</sup>**

<b>Monoterapija (26 tednov)</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>			
izhodiščna (povprečna) vrednost	8,06	8,01	7,97
sprememba od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-0,77	-1,03	0,14
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (95-odstotni IZ)	-0,91 <sup>b</sup> (-1,09; -0,73)	-1,16 <sup>b</sup> (-1,34; -0,98)	N/A <sup>c</sup>
<b>bolniki (%), ki so dosegli raven HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	44,5 <sup>b</sup>	62,4 <sup>b</sup>	20,6
<b>telesna masa</b>			
izhodiščna (povprečna) vrednost v kg	85,9	86,9	87,5
% spremembe od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-2,8	-3,9	-0,6
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (95-odstotni IZ)	-2,2 <sup>b</sup> (-2,9; -1,6)	-3,3 <sup>b</sup> (-4,0; -2,6)	N/A <sup>c</sup>
<b>Dvotirno zdravljenje z metforminom (26 weeks)</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>			
izhodiščna (povprečna) vrednost	7,94	7,95	7,96
sprememba od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-0,79	-0,94	-0,17
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (95-odstotni IZ)	-0,62 <sup>b</sup> (-0,76; -0,48)	-0,77 <sup>b</sup> (-0,91; -0,64)	N/A <sup>c</sup>
<b>bolniki (%), ki so dosegli raven HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	45,5 <sup>b</sup>	57,8 <sup>b</sup>	29,8
<b>telesna masa</b>			
izhodiščna (povprečna) vrednost v kg	88,7	85,4	86,7
% spremembe od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-3,7	-4,2	-1,2
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (95-odstotni IZ)	-2,5 <sup>b</sup> (-3,1; -1,9)	-2,9 <sup>b</sup> (-3,5; -2,3)	N/A <sup>c</sup>
<b>Trotirno zdravljenje z metforminom in s sulfonilsečnino (26 tednov)</b>			
	<b>kanagliflozin + metformin in sulfonilsečnina</b>		<b>placebo + metformin in sulfonilsečnina (n = 156)</b>
	<b>100 mg (n = 157)</b>	<b>300 mg (n = 156)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
izhodiščna (povprečna) vrednost	8,13	8,13	8,12
sprememba od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-0,85	-1,06	-0,13
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (95-odstotni IZ)	-0,71 <sup>b</sup> (-0,90; -0,52)	-0,92 <sup>b</sup> (-1,11; -0,73)	N/A <sup>c</sup>
<b>bolniki (%), ki so dosegli raven HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	43,2 <sup>b</sup>	56,6 <sup>b</sup>	18,0

<b>telesna masa</b>			
izhodiščna (povprečna) vrednost v kg	93,5	93,5	90,8
% spremembe od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-2,1	-2,6	-0,7
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (95-odstotni IZ)	-1,4 <sup>b</sup> (-2,1; -0,7)	-2,0 <sup>b</sup> (-2,7; -1,3)	N/A <sup>c</sup>
<b>Dodatno zdravljenje pri zdravljenju z insulinom<sup>d</sup> (18 tednov)</b>			
	<b>kanagliflozin + insulin</b>		<b>placebo + insulin (n = 565)</b>
	<b>100 mg (n = 566)</b>	<b>300 mg (n = 587)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
izhodiščna (povprečna) vrednost	8,33	8,27	8,20
sprememba od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-0,63	-0,72	0,01
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (97,5-odstotni IZ)	-0,65 <sup>b</sup> (-0,73; -0,56)	-0,73 <sup>b</sup> (-0,82; -0,65)	N/A <sup>c</sup>
<b>bolniki (%), ki so dosegli raven HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	19,8 <sup>b</sup>	24,7 <sup>b</sup>	7,7
<b>telesna masa</b>			
izhodiščna (povprečna) vrednost v kg	96,9	96,7	97,7
% spremembe od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-1,8	-2,3	0,1
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (97,5-odstotni IZ)	-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> populacija z namenom zdravljenja (intention-to-treat) z uporabo zadnje meritve v študiji pred prejemanjem nujnih zdravil v primeru hipoglikemije

<sup>b</sup> p < 0,001 v primerjavi s placebom

<sup>c</sup> N/A: navedba ni smiselna

<sup>d</sup> Kanagliflozin kot dodatek k zdravljenju z insulinom (skupaj z drugimi antihyperglikemičnimi zdravili ali brez njih)

Poleg zgoraj prikazanih študij so izvedli še 18-tedensko podštudijo z dvotirnim zdravljenjem s sulfonilsečnino in 26-tedensko študijo s trotirnim zdravljenjem z metforminom in pioglitazonom, katerih rezultati glede učinkovitosti zdravila pri urejanju glikemije so večinoma primerljivi z rezultati drugih študij.

#### Aktivno nadzorovane študije

Kanagliflozin so primerjali z glimepiridom v okviru dvotirnega zdravljenja z metforminom, primerjali pa so ga tudi s sitagliptinom v okviru trotirnega zdravljenja z metforminom in s sulfonilsečnino (preglednica 3). 100 mg kanagliflozina je v kombinaciji z metforminom povzročilo podobno znižanje odstotka HbA<sub>1c</sub> od izhodišča kot glimepirid, odmerek 300 mg pa večje znižanje odstotka HbA<sub>1c</sub> od izhodišča kot glimepirid (p < 0,05), kar dokazuje neinferiornost kanagliflozina. Do najmanj ene hipoglikemije v 52 tednih zdravljenja je prišlo pri manjšem deležu bolnikov, ki so prejeli 100 mg kanagliflozina (5,6%) oziroma 300 mg kanagliflozina (4,9%) kot pri zdravljenju z glimepiridom (34,2%). V študiji, v kateri so primerjali odmerek 300 mg kanagliflozina z odmerkom 100 mg sitagliptina pri trotirnem zdravljenju z metforminom in sulfonilsečnino, so dokazali neinferiornost (p < 0,05) kanagliflozina in superiorno zmanjšanje odstotka HbA<sub>1c</sub> (p < 0,05) v primerjavi s sitagliptinom. Pogostnost hipoglikemij pri uporabi 300 mg kanagliflozina je bila 40,7%, pri uporabi 100 mg sitagliptina pa 43,2%. Poleg tega so opazili tudi pomembno zmanjšanje telesne mase in znižanje sistoličnega krvnega tlaka v primerjavi z glimepiridom in s sitagliptinom.

**Preglednica 3: Rezultati učinkovitosti iz aktivno nadzorovanih kliničnih študij<sup>a</sup>**

<b>V primerjavi z glimepiridom v okviru dvotirnega zdravljenja z metforminom (52 tednov)</b>			
	<b>kanagliflozin + metformin</b>		<b>glimepirid (s titracijo) + metformin (n = 482)</b>
	<b>100 mg (n = 483)</b>	<b>300 mg (n = 485)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
izhodiščna (povprečna) vrednost	7,78	7,79	7,83
sprememba od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-0,82	-0,93	-0,81
razlika v primerjavi z glimepiridom (prilagojena povprečna vrednost) (95-odstotni IZ)	-0,01 <sup>b</sup> (-0,11; 0,09)	-0,12 <sup>b</sup> (-0,22; -0,02)	N/A <sup>c</sup>
<b>bolniki (%), ki so dosegli raven HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	53,6	60,1	55,8
<b>telesna masa</b>			
izhodiščna (povprečna) vrednost v kg	86,8	86,6	86,6
% spremembe od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-4,2	-4,7	1,0
razlika v primerjavi z glimepiridom (prilagojena povprečna vrednost) (95-odstotni IZ)	-5,2 <sup>b</sup> (-5,7; -4,7)	-5,7 <sup>b</sup> (-6,2; -5,1)	N/A <sup>c</sup>
<b>V primerjavi s sitagliptinom v okviru trotirnega zdravljenja z metforminom in sulfonilsečnino (52 tednov)</b>			
	<b>kanagliflozin 300 mg + metformin in sulfonilsečnina (n = 377)</b>		<b>sitagliptin 100 mg + metformin in sulfonilsečnina (n = 378)</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
izhodiščna (povprečna) vrednost	8,12		8,13
sprememba od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-1,03		-0,66
razlika v primerjavi s sitagliptinom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-0,37 <sup>b</sup> (-0,50; -0,25)		N/A <sup>c</sup>
<b>bolniki (%), ki so dosegli raven HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	47,6		35,3
<b>telesna masa</b>			
izhodiščna (povprečna) vrednost v kg	87,6		89,6
% spremembe od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-2,5		0,3
razlika v primerjavi s sitagliptinom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-2,8 <sup>d</sup> (-3,3; -2,2)		N/A <sup>c</sup>

<sup>a</sup> populacija z namenom zdravljenja (intention-to-treat) z uporabo zadnje meritve v študiji pred prejemanjem nujnih zdravil v primeru hipoglikemije

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

<sup>c</sup> N/A: navedba ni smiselna

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

#### Posebne skupine bolnikov

V treh študijah, ki so jih izvajali pri posebnih skupinah bolnikov (pri starejših bolnikih, pri bolnikih z ocenjeno glomerulno filtracijo od 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> in pri bolnikih s tveganjem oziroma s povečanim tveganjem za kardiovaskularne bolezni), so kanagliflozin dodali k

stabilni shemi zdravljenja sladkorne bolezni posameznega bolnika (dieta, monoterapiji ali kombinaciji zdravil).

#### Starejši bolniki

V dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji v trajanju 26 tednov je bilo skupno vključenih 714 bolnikov, starih od  $\geq 55$  do  $\leq 80$  let (227 bolnikov je bilo starih od 65 do  $< 75$  let, 46 bolnikov je bilo starih od 75 do  $< 80$  let), njihova glikemija ni bila ustrezno urejena z dotedanjim načinom zdravljenja sladkorne bolezni (z antihyperglikemičnimi zdravili in/ali dieto ter telesno dejavnostjo). Pri bolnikih so opazili statistično značilno ( $p < 0,001$ ) spremembo odstotka HbA<sub>1c</sub> od izhodiščne vrednosti glede na placebo za -0,57% oziroma -0,70% pri uporabi odmerka 100 mg oziroma 300 mg (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

#### Bolniki z ocenjeno glomerulno filtracijo od 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

V analizi združenih podatkov bolnikov ( $n = 721$ ) z izhodiščno ocenjeno glomerulno filtracijo od 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je kanagliflozin povzročil klinično pomemben nižji odstotek HbA<sub>1c</sub> v primerjavi s placebom, in sicer za -0,47% pri uporabi 100 mg kanagliflozina in za -0,52% pri uporabi 300 mg kanagliflozina. Pri bolnikih, ki so imeli izhodiščno ocenjeno glomerulno filtracijo od 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> in so prejeli 100 mg oziroma 300 mg kanagliflozina, so opazili povprečno boljšo odstotno spremembo telesne mase v primerjavi s placebom, in sicer za -1,8% oziroma za -2,0%.

Večina bolnikov z izhodiščno ocenjeno glomerulno filtracijo od 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je prejela insulin in/ali sulfonilsečnino (85% [614/721]). V skladu s pričakovanim povečanjem obsega hipoglikemij pri dodajanju zdravila, ki samo sicer ne povzroča hipoglikemije, insulinu in/ali sulfonilsečnini, so pri dodajanju kanagliflozina insulinu in/ali sulfonilsečnini opazili povečan obseg hipoglikemij (glejte poglavje 4.8).

#### Glukoza v plazmi na tešče

V štirih s placebom nadzorovanih študijah je kanagliflozin v monoterapiji ali kot dodatno zdravilo pri zdravljenju z enim ali dvema peroralnima antihyperglikemičnima zdraviloma povzročil povprečno spremembo koncentracije glukoze v plazmi na tešče glede na placebo od -1,2 mmol/l do -1,9 mmol/l pri 100 mg kanagliflozina in od -1,9 mmol/l do -2,4 mmol/l pri 300 mg kanagliflozina. Navedena znižanja so se ohranila v celotnem obdobju zdravljenja in so dosegala skoraj največji obseg po prvem dnevu zdravljenja.

#### Koncentracije glukoze po obroku

Po stimulaciji z mešanim obrokom je kanagliflozin v monoterapiji ali kot dodatno zdravilo v kombinaciji z enim ali dvema peroralnima antihyperglikemičnima zdraviloma zmanjšal koncentracije glukoze v krvi po obroku (PPG- postprandial glucose) od izhodišča v primerjavi s placebom za -1,5 mmol/l do -2,7 mmol/l pri 100 mg kanagliflozina in za -2,1 mmol/l do -3,5 mmol/l pri 300 mg kanagliflozina. Kanagliflozin je zmanjšal koncentracijo glukoze pred obrokom in zmanjšal obseg nihanj koncentracij glukoze po obroku.

#### Telesna masa

Kanagliflozin v monoterapiji ali kot dodatno zdravilo v okviru dvotirnega ali trotirnega zdravljenja je v odmerku 100 mg oziroma 300 mg po 26 tednih povzročil statistično značilno zmanjšanje telesne mase v primerjavi s placebom. V dveh 52-tedenskih aktivno nadzorovanih študijah, v katerih so kanagliflozin primerjali z glimepiridom oziroma s sitagliptinom, je 100 mg oziroma 300 mg kanagliflozina kot dodatno zdravilo pri zdravljenju z metforminom povzročilo trajno in statistično značilno zmanjšanje telesne mase s povprečno spremembo odstotka telesne mase -4,2% oziroma -4,7% v primerjavi z uporabo kombinacije glimepirida in metformina (1,0%). 300 mg kanagliflozina v kombinaciji z metforminom in s sulfonilsečnino je v povprečju spremenilo telesno maso za -2,5% v primerjavi s sitagliptinom v kombinaciji z metforminom in s sulfonilsečnino (za 0,3%).

Pri podskupini bolnikov ( $n = 208$ ), ki je bila del aktivno nadzorovane študije dvotirnega zdravljenja z metforminom, so bolnikom opravili preiskavo z metodo DEXA (DEXA - Dual Energy X-ray densitometry) in opravili računalniško tomografijo trebuha za oceno sestave telesa. Rezultati so

pokazali, da je približno dve tretjini zmanjšanja telesne mase ob uporabi kanagliflozina mogoče pripisati izgubi telesne maščobe, pri čemer je bila količina izgubljene visceralne maščobe približno enaka količini podkožne trebušne maščobe.

Dvestoenajst (211) bolnikov iz klinične študije s starejšimi bolniki je sodelovalo v podskupini, v kateri so bolnikom analizirali sestavo telesa z metodo DEXA. Analiza je pokazala, da je v primerjavi s placebom približno dve tretjini zmanjšanja telesne mase zaradi kanagliflozina mogoče pripisati izgubi telesne maščobe. Pomembnih sprememb kostne gostote v trabekularni in kortikalni kostnini ni bilo.

#### Kardiovaskularna varnost

Vnaprej dogovorjeno vmesno metaanalizo domnevnih večjih kardiovaskularnih dogodkov so izvedli na podatkih 9.632 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 iz kliničnih študij faze III in III, med katerimi je tudi 4.327 bolnikov (44,9%), ki imajo katero od kardiovaskularnih bolezni ali pa povečano tveganje za kardiovaskularne bolezni in so vključeni v kardiovaskularno študijo, ki še poteka. Razmerje ogroženosti za skupni primarni cilj opazovanja (čas do dogodka, ki je lahko kardiovaskularna smrt, možganska kap, ki jo bolnik preživi, miokardni infarkt, ki ga bolnik preživi, ali nestabilna angina pectoris, zaradi katere je treba bolnika sprejeti v bolnišnico) pri uporabi kanagliflozina (skupaj za oba odmerka) *proti* kombinirani vrednosti pri vseh primerjalnih zdravilih skupaj, vključno s placebom, je bilo 0,91 (95% IZ: 0,68; 1,22), kar pomeni, da ni nobenih dokazov, da bi bilo pri uporabi kanagliflozina tveganje za kardiovaskularne dogodke večje kot pri uporabi primerjalnih zdravil. Razmerji ogroženosti za odmerka 100 mg in 300 mg sta bili podobni.

#### Krvni tlak

V s placebom nadzorovanih študijah je zdravljenje s 100 mg oziroma 300 mg kanagliflozina povzročilo povprečno znižanje sistoličnega krvnega tlaka za -3,9 mmHg oziroma za -5,3 mmHg v primerjavi s placebom (znižanje za -0,1 mmHg). Učinek na diastolični krvni tlak je bil manjši s povprečnim znižanjem za -2,1 mmHg pri 100 mg in kanagliflozina, -2,5 mmHg pri 300 mg kanagliflozina v primerjavi z znižanjem za -0,3 mmHg pri placebo. Pri tem ni prišlo do opazne spremembe srčne frekvenca.

#### Bolniki z izhodiščno ravnijo HbA<sub>1c</sub> od > 10% do ≤ 12%

V podštudiji z bolniki z izhodiščno ravnijo HbA<sub>1c</sub> od > 10% do ≤ 12% je v monoterapiji s kanagliflozinom prišlo do znižanja od izhodiščne vrednosti HbA<sub>1c</sub> (ni bila prirejena glede na placebo) za -2,13% pri uporabi odmerka 100 mg in za -2,56% pri uporabi odmerka 300 mg.

#### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij s kanagliflozinom za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri sladkorni bolezni tipa 2 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Farmakokinetika kanagliflozina je v bistvu enaka pri zdravih osebah in pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Pri zdravih osebah je po enkratnem peroralnem odmerku 100 mg oziroma 300 mg prišlo do hitre absorpcije kanagliflozina, pri čemer je do največje koncentracije v plazmi prišlo 1 do 2 uri po odmerjanju (mediana vrednost T<sub>max</sub>). Največja koncentracija kanagliflozina v plazmi (C<sub>max</sub>) in njegova AUC sta se povečevali sorazmerno z odmerkom v okviru odmerjanja od 50 mg do 300 mg. Navidezni končni razpolovni čas (t<sub>1/2</sub>) (izražen kot povprečna vrednost ± standardna deviacija) je bil 10,6 ± 2,13 ur oziroma 13,1 ± 3,28 ur pri odmerku 100 mg oziroma 300 mg. Do stanja dinamičnega ravnovesja je prišlo po 4 do 5 dneh odmerjanja 100 mg do 300 mg kanagliflozina enkrat na dan. Farmakokinetika kanagliflozina ni odvisna od časa odmerjanja, po večkratnih odmerkih 100 mg in 300 mg pa je prišlo do kopičenja kanagliflozina v plazmi v obsegu do 36%.

#### Absorpcija

Povprečna absolutna peroralna biološka uporabnost kanagliflozina je približno 65%. Sočasno odmerjanje kanagliflozina z obrokom, ki vsebuje veliko maščob, ni vplivalo na farmakokinetiko kanagliflozina, zato je zdravilo Invokana mogoče jemati s hrano ali brez nje, vendar je glede na

njegovo zmožnost, da zmanjša nihanje koncentracije glukoze po obroku zaradi zakasnitve absorpcije glukoze v črevesju, priporočeno jemati zdravilo Invokana pred prvim dnevnim obrokom (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

#### Porazdelitev

Pri zdravih osebah je bil povprečen volumen porazdelitve kanagliflozina v stanju dinamičnega ravnovesja po enkratni intravenski infuziji 83,5 litrov, kar kaže na obsežno porazdelitev v tkivih. Kanagliflozin se v veliki meri veže na beljakovine v plazmi (v 99%), večinoma na albumine. Vezava na beljakovine ni odvisna od koncentracije kanagliflozina v plazmi. Pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter vezava na beljakovine v plazmi ni pomembno spremenjena.

#### Biotransformacija

O-glukuronidacija je glavna presnovna pot izločanja kanagliflozina, in sicer večinoma poteka z encimoma UGT1A9 in UGT2B4, pri čemer nastaneta dva neaktivna O-glukuronidna presnovka. Obseg z encimom CYP3A4 posredovanega (oksidativnega) metabolizma kanagliflozina pri ljudeh je majhen (znaša približno 7%).

V *in vitro* študijah kanagliflozin pri odmerkih, višjih od terapevtskih, ni niti zaviral izoencimov citokroma P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, ali CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, niti induciral CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4. *In vivo* niso opazili klinično pomembnega učinka na CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

#### Izločanje

Po odmerjanju enkratnega s [<sup>14</sup>C] označenega peroralnega odmerka kanagliflozina zdravim osebam so 41,5% danega radioaktivnega odmerka prestregli v blatu v obliki kanagliflozina, 7,0% v obliki hidrosilirane metabolita in 3,2% v obliki O-glukuronidnega presnovka. Obseg enterohepatične cirkulacije kanagliflozina je zanemarljiv.

Približno 33% danega radioaktivno označenega odmerka se je izločilo z urinom, največ v obliki O-glukuronidnih presnovkov (30,5%). V urin se je izločil manj kot 1% odmerka nespremenjenega kanagliflozina. Ledvični očistek pri odmerkih 100 mg in 300 mg je znašal od 1,30 ml/min do 1,55 ml/min.

Kanagliflozin je učinkovina z majhnim očistkom, saj je njegov povprečni sistemski očistek pri zdravih osebah po intravenskem odmerjanju približno 192 ml/min.

#### Posebne skupine bolnikov

##### Okvara ledvic

V odprti študiji s posameznimi odmerki so ocenjevali farmakokinetične lastnosti kanagliflozina v odmerku 200 mg pri osebah z različnimi stopnjami okvare ledvic (po klasifikaciji glede na očistek kreatinina po Cockcroft-Gaultovi enačbi) v primerjavi z zdravimi osebam. V študijo je bilo vključenih 8 oseb z normalno ledvično funkcijo (z očistkom kreatinina  $\geq 80$  ml/min), 8 oseb z blago okvaro ledvic (z očistkom kreatinina od 50 ml/min do  $< 80$  ml/min), 8 oseb z zmerno okvaro ledvic (z očistkom kreatinina od 30 ml/min do  $< 50$  ml/min), 8 oseb s hudo okvaro ledvic (z očistkom kreatinina  $< 30$  ml/min) in 8 oseb s končno ledvično odpovedjo, ki so se zdravili s hemodializo.

Največja koncentracija ( $C_{max}$ ) kanagliflozina je bila zmerno zvečana pri bolnikih z blago, z zmerno oziroma s hudo okvaro ledvic, in sicer za 13%, za 29% oziroma za 29%, pri bolnikih, ki so se zdravili s hemodializo, pa ni bila zvečana. Pri bolnikih z blago, z zmerno oziroma s hudo okvaro ledvic je bila AUC kanagliflozina v plazmi povečana za približno 17%, 63% oziroma 50% v primerjavi z zdravimi osebam, AUC bolnikov s končno ledvično odpovedjo pa je bila podobna AUC pri zdravih osebah.

Kanagliflozin se pri hemodializi odstrani le v zanemarljivo majhnem obsegu.

##### Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (Child-Pugh razreda A) oziroma z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh razreda B) so po enkratnem odmerku 300 mg kanagliflozina vrednosti geometričnega povprečja  $C_{max}$

kanagliflozina znašale 107% oziroma 96% teh vrednosti pri osebah z normalno jetrno funkcijo, geometrično povprečje AUC kanagliflozina pa je znašalo 110% oziroma 111% te vrednosti pri osebah z normalno jetrno funkcijo.

Navedene razlike ne veljajo za klinično pomembne. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda C) ni na voljo nobenih kliničnih izkušenj z uporabo kanagliflozina.

#### Starostniki ( $\geq 65$ let)

Po podatkih populacijske farmakokinetične analize starost ni klinično pomembno vplivala na farmakokinetiko kanagliflozina (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8).

#### Pediatrična populacija

V pediatrični študiji faze 1 so preučevali farmakokinetiko in farmakodinamiko kanagliflozina pri otrocih in mladostnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, starih  $\geq 10$  do  $< 18$  let. Farmakokinetični in farmakodinamični odgovori so bili skladni z odgovori, ki so jih opazili pri odraslih preiskovancih.

#### Druge posebne populacije

##### Farmakogenetika

UGT1A9 in UGT2B4 sta podvržena genetskemu polimorfizmu. Pri analizi združenih kliničnih podatkov so opazili povečanja v AUC kanagliflozina pri prenašalcih UGT1A9\*1/\*3 za 26% in pri prenašalcih UGT2B4\*2/\*2 za 18%. Ni pričakovano, da bi bila ta povečanja izpostavljenosti kanagliflozinu klinično pomembna. Verjetno je učinek večji, če je posameznik homozigot (UGT1A9\*3/\*3, pogostnost  $< 0,1\%$ ), vendar tega niso preiskovali.

Po podatkih analize populacijske farmakokinetike spol, rasa/etnična pripadnost in indeks telesne mase niso klinično pomembno vplivali na farmakokinetiko kanagliflozina.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri izpostavljenostih, ki so do 19-krat presegale izpostavljenosti pri ljudeh, pri največjem priporočenem odmerku (MRHD-Maximum Recommended Human Dose) pri podganah kanagliflozin ni imel učinka na plodnost in zgodnji razvoj zarodka.

V študiji embrio-fetalnega razvoja pri podganah, so pri sistemskih izpostavljenostih, ki so bile 73-krat in 19-krat večje od kliničnih pri odmerkih 100 mg in 300 mg, opazili zakasnitev osifikacije metatarzalnih kosti. Ali lahko zakasnitve osifikacije pripišemo vplivu kanagliflozina na homeostazo kalcija, ki so ga opazili pri odraslih podganah, ni znano. Zakasnitve osifikacije, ki so bile bolj izražene, kot pri samostojni uporabi metformina, so opazili tudi pri kombinaciji kanagliflozina in metformina pri odmerkih, ki so bili toksični za samico; izpostavljenosti kanagliflozinu so bile 43-krat oz 12-krat večje od izpostavljenosti pri odmerkih 100 mg oziroma 300 mg.

Kanagliflozin, ki so ga v študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja dajali samicam od 6. dneva brejosti do 20. dneva laktacije, je v odmerkih  $> 30$  mg/kg/dan, ki so bili toksični za samico ( $\geq 5,9$ -krat večja izpostavljenost, kot pri ljudeh pri MHRD) povzročil zmanjšano telesno maso mladičev moškega in ženskega spola. Pri samicah je bila toksičnost omejena na zmanjšano telesno maso.

Študija pri podganjih mladičih, ki so jim dajali kanagliflozin od 1. do 90. dne po skotitvi, ni pokazala povečane občutljivosti v primerjavi z učinki, ki so jih opazili pri odraslih podganah. Pri izpostavljenostih, ki so 2,4-krat in 0,6-krat presegale klinične izpostavljenosti pri odmerkih 100 mg in 300 mg so opazili razširjenje ledvičnega meha, pri čemer niso opazili učinka te spremembe (NOEL-No Observed Effect Level). Opisana sprememba se v 1-mesečnem obdobju brez jemanja zdravila ni popolnoma izboljšala. Opažene spremembe na ledvicah podganjih mladičev lahko najverjetneje pripišemo zmanjšani sposobnosti razvijajočih se ledvic podgan, da izločijo s kanagliflozinom

povzročene povečane količine urina, saj funkcionalni razvoj podganjih ledvic poteka še v 6. tednu starosti.

V dvoletni študiji kanagliflozin pri odmerjanju 10, 30 ali 100 mg/kg ni povečal pogostnosti pojavljanja tumorjev pri mišjih samcih in samicah. Najvišji odmerek 100 mg/kg predstavlja do 14-kratnik kliničnega odmerka 300 mg glede na izpostavljenost zdravilu (AUC). Kanagliflozin je v vseh preskušanih odmerkih (10, 30 in 100 mg/kg) povečal pogostnost tumorja Leydigovih celic v modih pri podganjih samcih, pri čemer najmanjši odmerek 10 mg/kg predstavlja približno 1,5-kratnik kliničnega odmerka 300 mg glede na izpostavljenost zdravilu (AUC). Večji odmerki kanagliflozina (100 mg/kg) so pri podganjih samcih in samicah povečali pogostnost feokromocitoma in tumorjev ledvičnih tubulov. Glede na AUC izpostavljenosti zdravilu je odmerek brez opaženega učinka (NOEL) 30 mg/kg/dan za feokromocitom in tumorje ledvičnih tubulov predstavljal približno 4,5-krat večjo izpostavljenost zdravilu kot klinični odmerek 300 mg. Na podlagi izsledkov predkliničnih in kliničnih mehanističnih študij velja, da so tumorji Leydigovih celic, tumorji ledvičnih tubulov in feokromocitomi specifični za podgane. Kaže, da do tumorjev ledvičnih tubulov in feokromocitomov, ki jih pri podganah povzroča kanagliflozin, prihaja zaradi malabsorpcije ogljikovih hidratov, do katere pride zaradi zaviralnega delovanja kanagliflozina na črevesni prenašalec SGLT1 v črevesju podgan. Izsledki mehanističnih kliničnih študij pri odmerkih kanagliflozina, ki do 2-krat presegajo največji priporočeni klinični odmerek, ne kažejo, da bi pri ljudeh prihajalo do malabsorpcije ogljikovih hidratov. Tumorji Leydigovih celic so povezani z zvečanjem koncentracije luteinizirajočega hormona (LH), kar je že znan mehanizem tvorbe tumorja Leydigovih celic pri podganah. V 12-tedenski klinični študiji se pri bolnikih moškega spola, ki so prejeli kanagliflozin, koncentracija LH brez stimulacije ni zvečala.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

brezvodna laktoza  
mikrokristalna celuloza  
hidroksipropilceluloza  
premrežen natrijev karmelozat  
magnezijev stearat

#### Filmska obloga

##### Invokana 100 mg filmsko obložene tablete

polivinilalkohol  
titanov dioksid (E171)  
makrogol 3350  
smukec  
rumeni železov oksid (E172)

##### Invokana 300 mg filmsko obložene tablete

polivinilalkohol  
titanov dioksid (E171)  
makrogol 3350  
smukec

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

pretisni omot iz polivinil klorida / aluminijeve folije (PVC/Al), perforiran na enoto odmerka  
Velikosti pakiranj so 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 in 100 x 1 filmsko obložena tableta.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### Invokana 100 mg filmsko obložene tablete

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 filmsko obložene tablete

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 PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve pridobitve dovoljenja za promet: 15. 11. 2013

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

Janssen Cilag SpA  
Via C. Janssen 04010  
Borgo San Michele  
04100 Latina  
Italija

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet. Zatem jih mora predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

### **ZUNANJA ŠKATLA**

#### **1. IME ZDRAVILA**

Invokana 100 mg filmsko obložene tablete  
Invokana 300 mg filmsko obložene tablete  
kanagliflozin

#### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje kanagliflozinijev hemihidrat v količini, ki ustreza 100 mg kanagliflozina.  
Ena filmsko obložena tableta vsebuje kanagliflozinijev hemihidrat v količini, ki ustreza 300 mg kanagliflozina.

#### **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo.  
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

#### **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta  
10 x 1 filmsko obložena tableta  
30 x 1 filmsko obložena tableta  
90 x 1 filmsko obložena tableta  
100 x 1 filmsko obložena tableta

#### **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

#### **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

#### **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

#### **8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

invokana 100 mg  
invokana 300 mg

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOTI (PERFORIRANI)**

**1. IME ZDRAVILA**

Invokana 100 mg tablete

Invokana 300 mg tablete

kanagliflozin

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Invokana 100 mg filmsko obložene tablete Invokana 300 mg filmsko obložene tablete kanagliflozin

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Invokana in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Invokana
3. Kako jemati zdravilo Invokana
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Invokana
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Invokana in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Invokana vsebuje zdravilno učinkovino kanagliflozin in sodi v skupino zdravil, ki jih imenujemo "zdravila za zniževanje koncentracije glukoze v krvi".

Zdravila za zniževanje koncentracije glukoze v krvi uporabljamo za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 pri odraslih.

To zdravilo deluje tako, da poveča količino sladkorja, ki se izloči iz telesa z sečem, to pa zmanjša količino sladkorja v krvi.

Zdravilo Invokana je mogoče uporabljati samostojno ali pa skupaj z drugimi zdravili, ki jih morda že uporabljate pri zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2 (kot so metformin, insulin, zaviralci encima DPP-4 [na primer sitagliptin, saksagliptin in linagliptin], sulfonilsečnine [na primer glimepirid ali glipizid] ali pioglitazon) in znižujejo koncentracijo sladkorja v krvi. Morda za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 že jemljete eno ali več navedenih zdravil.

Pri zdravljenju je pomembno, da upoštevate tudi navodila glede diete in telesne dejavnosti, ki sta vam jih dala zdravnik ali medicinska sestra.

#### **Kaj je sladkorna bolezen tipa 2?**

Sladkorna bolezen tipa 2 je bolezen, pri kateri vaše telo ne tvori dovolj insulina oziroma insulin, ki ga tvori vaše telo, ne deluje tako dobro, kot bi moral. Vaše telo lahko izdelava tudi preveč sladkorja. Če pride do tega, se raven sladkorja (glukoze) v krvi zviša. To lahko povzroča resna zdravstvena stanja, kot so bolezni srca in ledvic, slepota in amputacija (odstranitev katerega od udov ali njegovega dela).

## **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Invokana**

### **Ne jemljite zdravila Invokana**

- če ste alergični na kanagliflozin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja tega zdravila in med zdravljenjem se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- kaj lahko storite, da boste preprečili dehidracijo
- če imate sladkorno bolezen tipa 1 (vaše telo sploh ne tvori insulina) - za zdravljenje te bolezni se zdravila Invokana ne sme uporabljati
- če ste hitro izgubili telesno maso, vam je slabo ali bruha, imate bolečine v trebuhu, ste hudo žejni, hitro in globoko dihate, ste zmedeni, neobičajno zaspani ali utrujeni, imate sladkast zadah, sladek ali kovinski okus v ustih ali spremenjen vonj urina ali znoja, takoj pokličite zdravnika ali pojdite v najbližjo bolnišnico. Ti simptomi so lahko znaki "diabetične ketoacidoze" – redke, a resne, včasih življenjsko ogrožajoče motnje, ki se lahko pojavi pri sladkorni bolezni zaradi povečane koncentracije "ketonskih teles" v urinu in krvi, kar pokažejo laboratorijske preiskave. Tveganje za razvoj diabetične ketoacidoze je lahko povečano v primeru dolgotrajnega stradanja, prekomernega uživanja alkohola, dehidracije, nenadnega zmanjšanja odmerka insulina ali povečane potrebe po insulinu zaradi večjega kirurškega posega ali resne bolezni.
- če imate diabetično ketoacidozo (zaplet sladkorne bolezni z visoko koncentracijo sladkorja v krvi, s hitro izgubo telesne mase, z občutkom slabosti ali z bruhanjem. Za zdravljenje tega zapleta se zdravila Invokana ne sme uporabljati
- če imate hude težave z ledvicami ali se zdravite z dializo
- če imate hude težave z jetri
- če ste že imeli katero od resnih bolezni srca ali ste preživeli možgansko kap
- če jemljete zdravila za zniževanje krvnega tlaka (antihipertenzive) in ste že kdaj imeli znižan krvni tlak (hipotenzijo). Več podatkov lahko najdete spodaj pod naslovom "Druga zdravila in zdravilo Invokana".
- Pomembno je, da si redno pregledujete stopala in upoštevate ostale nasvete zdravstvenih delavcev o negi stopal in vzdrževanju zadostne količine telesnih tekočin (hidracije). Če opazite kakršne koli rane ali spremembo barve kože, imate občutljiva ali boleča stopala, takoj obvestite zdravnika. Nekatere študije kažejo, da lahko jemanje kanagliflozina prispeva k tveganju za amputacije na spodnjih okončinah (večinoma prstov na nogah).

Če karkoli od navedenega velja za vas (ali če o tem niste prepričani), se pogovorite z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vzamete to zdravilo.

### **Delovanje ledvic**

Preden začnete jemati to zdravilo in med jemanja tega zdravila bo zdravnik preverjal delovanje vaših ledvic s krvno preiskavo.

### **Prisotnost glukoze v urinu**

To zdravilo deluje tako, da poveča količino sladkorja, ki se izloči iz telesa z sečem, zato bo v med jemanjem tega zdravila izvid preiskave prisotnosti sladkorja (glukoze) v seču pozitiven.

### **Otroci in mladostniki**

Pri otrocih in mladostnikih, ki so stari manj kot 18 let, uporaba zdravila Invokana ni priporočljiva.

### **Druga zdravila in zdravilo Invokana**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To zdravilo lahko namreč vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil, pa tudi nekatera druga zdravila lahko vplivajo na delovanje tega zdravila.

Zdravnika obvestite zlasti, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- druga zdravila za zniževanje koncentracije glukoze v krvi - bodisi insulin ali sulfonilsečnino (kot sta glimepirid ali glipizid) – zdravnik vam bo morda zmanjšal odmerek teh zdravil, da se vam koncentracija sladkorja v krvi ne bi preveč znižala (da ne bi prišlo do hipoglikemije)
- zdravila za zniževanje krvnega tlaka (antihipertenzivi), vključno z diuretiki (zdravila za izločanje prevelike količine vode iz telesa), ker tudi to zdravilo lahko zniža vaš krvni tlak tako, da poveča izločanje vode iz telesa. Znaki morebitnega prevelikega izločanja vode iz telesa so naštetih na začetku poglavja 4 “Možni neželeni učinki”.
- šentjanževka (zeliščno zdravilo proti depresiji)
- karbamazepin, fenitoin ali fenobarbital (zdravila proti epileptičnim krčem)
- efavirenz ali ritonavir (zdravili, ki ju uporabljamo pri okužbi z virusom HIV)
- holestiramin (zdravilo za zniževanje koncentracije holesterola v krvi) Glejte poglavje 3 “Koliko zdravila je potrebno vzeti”.
- rifampicin (antibiotik, ki ga uporabljamo pri zdravljenju tuberkuloze)
- digoksin ali digitoksin (zdravili, ki ju uporabljamo pri določenih boleznih srca). Če v času zdravljenja z zdravilom Invokana jemljete digoksin oziroma digitoksin, bo treba izmeriti njuni koncentraciji v krvi.
- dabigatran (zdravilo za redčenje krvi, ki zmanjšuje nastajanje krvnih strdkov)

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete to zdravilo ali preden nadaljujete z jemanjem tega zdravila. Zdravila Invokana se ne sme jemati med nosečnostjo. Takoj, ko izveste, da ste noseči, se s svojim zdravnikom pogovorite o najboljšem načinu prenehanja jemanja zdravila Invokana in urejanja sladkorja v krvi med nosečnostjo.

Če dojite ne smete jemati tega zdravila. Z zdravnikom se pogovorite o prenehanju jemanja tega zdravila ali o prenehanju dojenja.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Invokana nima vpliva oziroma ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje, kolesarjenja in upravljanje z napravami ali s stroji, vendar so poročali o omotičnosti oziroma začasni stemnitvi pred očmi, kar bi lahko vplivalo na sposobnost vožnje, kolesarjenja in upravljanja z napravami ali s stroji.

Jemanje zdravila Invokana sočasno z drugimi zdravili za sladkorno bolezen, ki jih imenujemo sulfonilsečnine (kot sta glimepirid ali glipizid), ali z insulinom lahko poveča tveganje za prekomerno znižanje sladkorja v krvi (za hipoglikemijo). Znaki hipoglikemije vključujejo zamegljen vid, mravljinčenje v ustnicah, tresenje, znojenje, bledico, spremembo razpoloženja ali občutek tesnobe ali zmedenosti. To lahko vpliva tudi na sposobnost vožnje avtomobila ali kolesa ter uporabe naprav in strojev. Če se pri vas pojavi katerikoli izmed naštetih znakov, o tem čimprej obvestite svojega zdravnika.

### **Zdravilo Invokana vsebuje laktozo**

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom

## **3. Kako jemati zdravilo Invokana**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

### **Koliko zdravila je potrebno vzeti**

- Začetni odmerek zdravila Invokana je ena 100 mg tableta na dan. Zdravnik se bo odločil, ali bo odmerek povečal na 300 mg.
- Če imate težave z ledvicami, vam bo zdravnik odmerek omejil na 100 mg.
- Zdravnik vam bo predpisal odmerek, ki je za vas primeren.

### **Jemanje tega zdravila**

- Tableto pogoltnite celo, s pol kozarca vode.
- Zdravilo lahko vzamete s hrano ali brez nje. Najbolje je če tableto vzamete pred prvim dnevnim obrokom.
- Poskušajte jemati tableto vsak dan ob istem času. Tako se boste lažje spomnili, da morate vzeti zdravilo.
- Če vam je zdravnik predpisal kanagliflozin skupaj z adsorbentom žolčnih kislin, kot je holestiramin (zdravilo za zniževanje holesterola v krvi), morate vzeti kanagliflozin vsaj 1 uro prej ali 4 do 6 ur po tem, ko ste vzeli adsorbent žolčnih kislin.

Zdravnik vam bo morda predpisal zdravilo Invokana skupaj z drugim zdravilom, ki znižuje koncentracijo glukoze v krvi. Za najboljše rezultate zdravljenja jemljite vsa zdravila v skladu z navodili, ki vam jih da vaš zdravnik.

### **Prehrana in telesna dejavnost**

Za nadzor nad sladkorno boleznijo morate še vedno upoštevati navodila vašega zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre o pravilni prehrani in telesni dejavnosti. Tudi med jemanjem tega zdravila nadaljujte s prehrano za nadzor sladkorne bolezni.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Invokana, kot bi smeli**

Če vzamete več zdravila, kot bi smeli, takoj obvestite zdravnika.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Invokana**

- Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Če pa je že skoraj čas za naslednji odmerek, izpustite pozabljeni odmerek.
- Ne vzemite dvojnega odmerka (dveh odmerkov na isti dan), če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

### **Če ste prenehali jemati zdravilo Invokana**

Če prenehate jemati to zdravilo, se vam vrednosti sladkorja v krvi lahko zvišajo. Ne prenehajte jemati tega zdravila, ne da bi se prej posvetovali s svojim zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Če se pri vas pojavi kateri od naslednjih resnih neželenih učinkov, prenehajte jemati zdravilo in čimprej poiščite zdravnika:**

### **Dehidracija (občasno; lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)**

- prevelika izguba telesnih tekočin (dehidracija). Pogosteje se pojavi pri starejših ljudeh (starih 75 let ali več), pri ljudeh z boleznijo ledvic in pri ljudeh, ki jemljejo zdravila za odvajanje vode (diuretike).

Znaki dehidracije so lahko:

- občutek omotice ali vrtoglavice
- izguba zavesti (omedlevica) ali omotičnost oziroma omedlevica pri vstajanju v stoječ položaj
- zelo suha ali lepljiva usta, občutek zelo močne žeje
- občutek izredne šibkosti ali utrujenosti
- izločanje zelo malo ali sploh nič urina
- hiter srčni utrip

**Če se pri vas pojavi kateri koli od naslednjih neželenih učinkov, takoj pokličite zdravnika ali pojdite v najbližjo bolnišnico:**

**Diabetična ketoacidoza (redko, lahko se pojavi pri največ 1 od 1.000 bolnikov)**

Znaki diabetične ketoacidoze so (glejte tudi poglavje 2 Opozorila in previdnostni ukrepi):

- povečane koncentracije "ketonskih teles" v urinu in krvi
- hitra izguba telesne mase
- slabost ali bruhanje
- bolečine v trebuhu
- huda žeja
- hitro in globoko dihanje
- zmedenost
- nenavadna zaspanost ali utrujenost
- sladkast zadah, sladek ali kovinski okus v ustih ali spremenjen vonj seča ali znoja

To se lahko pojavi ne glede na koncentracije glukoze v krvi. Zdravnik vam lahko začasno ali trajno ukine zdravljenje z zdravilom Invokana.

**Če se pri vas pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov, čimprej pokličite zdravnika:**

**Hipoglikemija (zelo pogosto; lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)**

- nizka koncentracija sladkorja v krvi (hipoglikemija) - pri jemanju tega zdravila skupaj z insulinom ali sulfonilsečnino (na primer z glimepiridom ali glipizidom).

Znaki nizke koncentracije sladkorja v krvi so lahko:

- zamegljen vid
- mravljinčenje v ustnicah
- tresenje, znojenje, bledica
- sprememba razpoloženja ali občutek tesnobe ali zmedenosti

Zdravnik vam bo povedal, kako ravnati v primeru znižane koncentracije sladkorja v krvi in kaj morate storiti, če se pojavijo naštetni znaki.

**Drugi neželeni učinki:**

**Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)**

- glivična okužba nožnice

**Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)**

- izpuščaj ali pordelost penisa ali kože, ki pokriva glavico penisa (glivična okužba)
- okužbe sečil
- spremembe pri uriniranju (vključno s pogostejšim odvajanjem urina ali z odvajanjem večjih količin urina, z občutkom nuje po uriniranju in s potrebo po uriniranju ponoči)
- zaprtje
- občutek žeje
- siljenje na bruhanje
- krvni testi lahko pokažejo spremembe koncentracij maščob (holesterola) in povečanje števila rdečih krvničk (hematokrita) v krvi

**Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)**

- izpuščaj ali rdečina kože, ki je lahko srbeča in je izbočena nad raven kože, rosi ali ima mehurčke
- urtikarija
- krvni testi lahko pokažejo spremembe delovanja ledvic (spremembe koncentracije kreatinina ali sečnine) ali kalija
- krvni testi lahko pokažejo povečano koncentracijo fosfata v krvi
- zlom kosti
- ledvična odpoved (kot posledica prevelike izgube tekočine iz telesa)
- amputacije na spodnjih okončinah (večinoma prstov na nogah), še posebej, če imate večje tveganje za bolezni srca

### **Redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 bolnikov)**

- hude alergijske reakcije (lahko vključujejo otekanje obraza, ustnic, ust, jezika, grla, zaradi česar je lahko oteženo dihanje ali požiranje).

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno **na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Invokana**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in na škatli poleg oznake "Uporabno do". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila Invokana ne uporabljajte, če opazite, da je ovojnina poškodovana ali da je bila že odprta.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Invokana**

- Zdravilna učinkovina je kanagliflozin.
  - Ena tableta vsebuje 100 mg ali 300 mg kanagliflozina.
- Druge sestavine zdravila so:
  - jedro tablete: premrežen natrijev karmelozat, hidroksipropil celuloza, brezvodna laktoza, magnezijev stearat in mikrokristalna celuloza;
  - filmska obloga: makrogol (3350), polivinil alkohol, smukec in titanov dioksid (E171). 100 mg tablete vsebujejo tudi rumeni železov oksid (E172).

### **Izgled zdravila Invokana in vsebina pakiranja**

- Invokana 100 mg filmsko obložene tablete (tablete) so rumene, ovalne, dolge 11 mm, z oznako "CFZ" na eni strani in "100" na drugi strani.
- Invokana 300 mg filmsko obložene tablete (tablete) so bele, v ovalne, dolge 17 mm, z oznako "CFZ" na eni strani in "300" na drugi strani.

Zdravilo Invokana je na voljo v pretisnih omotih iz PVC/aluminija, perforiranih na posamezen odmerek. Na voljo so naslednje velikosti pakiranj: škatla z 10 x 1, s 30 x 1, z 90 x 1 ali s 100 x 1 tableto.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse

Belgija

**Izdelovalec:**

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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  
Lõõtsa 2  
EE-11415 Tallinn  
Tel: +372 617 7410

**Ελλάδα**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**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.  
Oreškovićeve 6h  
10010 Zagreb  
Tel: +385 1 6610 700

**Ireland**

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

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Hörgatún 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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {mesec LLLL}.

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.