PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Invokana 100 mg filmom obalené tablety

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

Pomocné látky so známym účinkom
Jedna tableta obsahuje 39,26 mg laktózy.

Invokana 300 mg filmom obalené tablety

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

Pomocné látky so známym účinkom
Jedna tableta obsahuje 117,78 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Invokana 100 mg filmom obalené tablety

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

Invokana 300 mg filmom obalené tablety

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Invokana je indikovaná dospelým a deťom vo veku 10 rokov a starším s nedostatočne kontrolovaným diabetom mellitus 2. typu ako doplnok k diéte a k cvičeniu:

- ako monoterapia, keď sa metformín považuje za nevhodný z dôvodu intolerancie alebo kontraindikácií
- popri iných liekoch na liečbu diabetu

Výsledky štúdie, pokiaľ ide o kombináciu terapií, účinky na kontrolu glykémie, kardiovaskulárne a renálne príhody a študované populácie, pozri časti 4.4, 4.5 a 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná úvodná dávka kanagliflozínu je 100 mg jedenkrát denne. U pacientov, ktorí tolerujú 100 mg kanagliflozínu jedenkrát denne a ktorí majú odhadovanú mieru glomerulárnej filtrácie (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m^2 alebo CrCl ≥ 60 ml/min a potrebujú prísnejšiu kontrolu glykémie, sa môže dávka zvýšiť na 300 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.4). Odporúčania na úpravu dávky podľa eGFR obsahuje tabuľka 1.

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

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

Osobitné skupiny pacientov

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

Porucha funkcie obličiek
Na liečbu diabetického ochorenia obličiek ako doplnok k štandardnej starostlivosti (napr. ACE inhibítory alebo ARB) sa používa dávka 100 mg kanagliflozínu jedenkrát denne (pozri tabuľku 1). Z dôvodu zníženia účinnosti kanagliflozínu pri znižovaní glykémie u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek a pravdepodobne nulovej účinnosti u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek je potrebná ďalšia kontrola glykémie a je potrebné zvážiť pridanie ďalších antihyperglykemických liekov. Odporúčania na úpravu dávky podľa eGFR obsahuje tabuľka 1.

Tabuľka 1: Odporúčania na úpravu dávky u dospelých a detí vo veku 10 rokov a starších[a]

eGFR (ml/min/1,73 m^2) alebo CrCl (ml/min)	**Celková denná dávka kanagliflozínu**
≥ 60	Začnite s úvodnou dávkou 100 mg. U pacientov, ktorí znášajú 100 mg a u ktorých je potrebná ďalšia kontrola glykémie, je možné dávku zvýšiť až na 300 mg.
30 až < 60[b]	Použite dávku 100 mg.
< 30[b, c]	Pokračujte s dávkou 100 mg u pacientov, ktorí už užívajú Invokanu[d]. Nezačínajte liečbu s Invokanou.

[a] Pozri časti 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2.

[b] Ak je potrebná ďalšia kontrola glykémie, je potrebné zvážiť pridanie ďalších antihyperglykemických liekov.

[c] S pomerom albumín/kreatinín v moči > 300 mg/g

[d] Pokračujte v dávkovaní až po dialýzu alebo renálnu transplantáciu.

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

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

Pediatrická populácia
Pri liečbe diabetu mellitus 2.typu u detí vo veku 10 rokov a starších nie je nutná žiadna úprava dávkovania (pozri body 5.1 a 5.2). U detí s hmotnosťou < 50 kg sa pri zvyšovaní dávky na 300 mg odporúča opatrnosť, pretože údaje o bezpečnosti sú obmedzené (pozri časť 4.4).

Bezpečnosť a účinnosť prípravku Invokana nebola stanovená u detí mladších ako 10 rokov.

Spôsob podávania

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

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

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecne
Kanagliflozín sa nemá používať u pacientov s diabetom mellitus 1. typu (pozri „Diabetická ketoacidóza“ v časti 4.4).

Porucha funkcie obličiek

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

U dospelých pacientov s eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 alebo CrCl < 60 ml/min bol hlásený vyšší výskyt nežiaducich reakcií súvisiacich s depléciou objemu (napr. posturálny závrat, ortostatická hypotenzia, hypotenzia), obzvlášť s 300 mg dávkou. Navyše bolo u týchto pacientov hlásených viac prípadov zvýšenej hladiny draslíka a vyššie prírastky sérového kreatinínu a urey (pozri časť 4.8).

Z toho dôvodu sa má dávka kanagliflozínu obmedziť na 100 mg jedenkrát denne u pacientov s eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 alebo CrCl < 60 ml/min (pozri časť 4.2).

Bez ohľadu na predchádzajúcu liečbu eGFR sa u pacientov užívajúcich kanagliflozín vyskytol úvodný pokles eGFR, ktorý sa následne v priebehu liečby zmiernil (pozri časť 4.8 a 5.1).

Odporúča sa nasledovné sledovanie funkcie obličiek:
- Pred začatím liečby kanagliflozínom a potom aspoň raz ročne (pozri časti 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2)
- Pred začatím liečby súbežnými liekmi, ktoré môžu znížiť funkciu obličiek, a potom v pravidelných intervaloch.

Existujú skúsenosti s kanagliflozínom pri liečbe diabetického ochorenia obličiek u dospelých pacientov (eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m^2) s albuminúriou aj bez nej. Hoci liečba bola prospešná pre obidve skupiny pacientov, pacienti s albuminúriou môžu mať z liečby kanagliflozínom väčší prospech.

Užívanie u pacientov s rizikom nežiaducich reakcií súvisiacich s objemovou depléciou

Vzhľadom k mechanizmu účinku indukuje kanagliflozín osmotickú diurézu zvýšením exkrécie glukózy močom (*urinary glucose excretion*, UGE), čo môže znížiť intravaskulárny objem a znížiť tlak

krvi (pozri časť 5.1). V kontrolovanej klinickej štúdii s kanagliflozínom u dospelých sa vyšší výskyt nežiaducich reakcií spojených s objemovou depléciou (napr. posturálny závrat, ortostatická hypotenzia alebo hypotenzia) pozoroval častejšie s 300 mg dávkou a častejšie v prvých troch mesiacoch liečby (pozri časť 4.8).

Opatrnosť sa vyžaduje u pacientov, u ktorých by pokles tlaku krvi vyvolaný kanagliflozínom mohol predstavovať riziko, napr. u pacientov so známym kardiovaskulárnym ochorením, pacientov s eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2, pacientov liečených antihypertenzívami s hypotenziou v anamnéze, pacientov na diuretikách alebo u starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov) (pozri časti 4.2 a 4.8).

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

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

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

Diabetická ketoacidóza

U pacientov liečených inhibítormi SGLT2, vrátane kanagliflozínu, boli hlásené zriedkavé prípady diabetickej ketoacidózy (DKA), vrátane život ohrozujúcich a smrteľných prípadov. V mnohých prípadoch bol prejav tohto stavu atypický, s len mierne zvýšenými hodnotami glukózy v krvi, nižšími ako 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie je známe, či sa DKA vyskytuje s vyššou pravdepodobnosťou pri vyšších dávkach kanagliflozínu, a to i u detí s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg, pretože expozícia pri dávke 300 mg môže prekročiť hladiny pozorované u dospelých (pozri časť 4.2). Riziko výskytu DKA sa zdá byť vyššie u pacientov so stredne závažne až závažne zníženou funkciou obličiek, ktorí potrebujú liečbu inzulínom.

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

U pacientov so suspektnou alebo diagnostikovanou DKA sa má liečba Invokanou okamžite prerušiť.

Liečba sa má prerušiť u hospitalizovaných pacientov kvôli akútnym závažným ochoreniam. Ak je to možné, vysaďte Invokanu na primeranú dobu (dni) pred veľkým chirurgickým zákrokom, vrátane brušného a bariatrického, alebo akýmikoľvek inými invazívnymi procedúrami spojenými s dlhodobejším hladovaním. Odporúča sa sledovanie hladiny ketónov v sére. Má sa zvážiť alternatívna antihyperglykemická liečba, vrátane inzulínu.

Uprednostňuje sa meranie hladiny ketónov v krvi namiesto v moči. Liečba Invokanou sa môže obnoviť, ak je hladina ketónov normálna a po stabilizovaní stavu pacienta.

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

Diabetická ketoacidóza sa môže u niektorých pacientov po vysadení Invokany predĺžiť, t. j. môže trvať dlhšie, ako sa očakáva na základe plazmatického polčasu kanagliflozínu (pozri časť 5.2). Spolu s pretrvávajúcou DKA bola pozorovaná aj predĺžená glukozúria. Na predĺžení času DKA sa môžu podieľať faktory nezávislé od kanagliflozínu. Nedostatok inzulínu môže prispievať k predĺženej diabetickej ketoacidóze, a ak sa potvrdí, musí sa upraviť.

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

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

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

Amputácie dolných končatín

V dlhodobých klinických štúdiách s kanagliflozínom u dospelých pacientov s diabetom 2. typu s preukázaným kardiovaskulárnym ochorením (*cardiovascular disease*, CVD) alebo aspoň s dvoma rizikovými faktormi pre CVD bola Invokana spojená so zvýšeným rizikom amputácie dolných končatín v porovnaní s placebom (0,63 v porovnaní s 0,34 udalosti na 100 pacientorokov) a tento nárast sa vyskytol primárne na prste na nohe a v strednej časti chodidla (pozri časť 4.8). V dlhodobej klinickej štúdii u dospelých pacientov s diabetom 2. typu a s diabetickým ochorením obličiek nebol pozorovaný žiadny rozdiel v riziku amputácie dolných končatín u pacientov liečených dávkou 100 mg kanagliflozínu v porovnaní s placebom. V tejto štúdii boli použité preventívne opatrenia uvedené nižšie. Keďže nebol stanovený základný mechanizmus, rizikové faktory, okrem všeobecných rizikových faktorov pre amputáciu, nie sú známe.

Pred začatím liečby Invokanou zvážte faktory v anamnéze pacienta, ktoré môžu zvýšiť riziko amputácie. V rámci preventívnych opatrení sa má venovať pozornosť starostlivému monitorovaniu pacientov s vyšším rizikom prípadov amputácií a poradenstvu pre pacientov o dôležitosti bežnej preventívnej starostlivosti o nohy a o udržiavaní adekvátnej hydratácie. Môže sa tiež zvážiť ukončenie liečby Invokanou u pacientov, u ktorých sa rozvinú príznaky, ktoré môžu predchádzať amputácii, ako je kožný vred dolnej končatiny, infekcia, osteomyelitída alebo gangréna.

Nekrotizujúca fasciitída perinea (Fournierova gangréna)

U pacientov a pacientok užívajúcich inhibítory SGLT2 boli po uvedení lieku na trh hlásené prípady nekrotizujúcej fasciitídy perinea (známej tiež ako Fournierova gangréna). Ide o zriedkavú, ale závažnú a potenciálne život ohrozujúcu udalosť, ktorá vyžaduje urgentný chirurgický zákrok a antibiotickú liečbu.

Pacientov je potrebné upozorniť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich vyskytne kombinácia príznakov zahŕňajúcich bolesť, citlivosť, erytém alebo opuch v oblasti genitálií alebo perinea spolu s horúčkou alebo malátnosťou. Lekár si má byť vedomý, že nekrotizujúcej fasciitíde môže predchádzať urogenitálna infekcia alebo perineálny absces. V prípade podozrenia na Fournierovu gangrénu sa má podávanie Invokany prerušiť a má sa urýchlene začať liečba (zahŕňajúca antibiotiká a chirurgickú excíziu a vyčistenie rany).

Zvýšený hematokrit

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

Starší ľudia

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

Genitálne mykotické infekcie

V súlade s mechanizmom inhibície sodíkovo-glukozového kotransportéra 2 (SGLT2) so zvýšenou exkréciou glukózy močom boli v klinických štúdiách s kanagliflozínom hlásené u žien vulvovaginálne kandidózy a balanitída alebo balanopostitída u mužov (pozri časť 4.8). Vyššia pravdepodobnosť vzniku infekcie bola u pacientov a pacientok s genitálnymi mykotickými infekciami v anamnéze. Balanitída alebo balanopostitída sa vyskytli najmä u neobrezaných pacientov, čo v niektorých prípadoch viedlo k fimóze a/alebo obriezke. Väčšina genitálnych mykotických infekcií bola liečená topickými antimykotikami, buď predpísanými lekárom alebo v rámci samoliečby počas prebiehajúcej liečby liekom Invokana.

Infekcie močových ciest

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady komplikovaných infekcií močových ciest vrátane pyelonefritídy a urosepsy u pacientov liečených kanagliflozínom, čo často viedlo k prerušeniu liečby. U pacientov s komplikovanými infekciami močových ciest je potrebné zvážiť dočasné prerušenie liečby kanagliflozínom.

Zlyhanie srdca

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

Laboratórne hodnotenie moču

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

Intolerancia laktózy

Tablety obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

Diuretiká

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

Inzulín and inzulínové sekretagogá

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

Farmakokinetické interakcie

Účinky iných liekov na kanagliflozín

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

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

Ak sa musí kombinovaný induktor týchto UGT enzýmov a transportných bielkovín podávať spolu s kanagliflozínom, je vhodné na zhodnotenie odpovede na kanagliflozín sledovať kontrolu glykémie. V prípade, že sa induktor týchto UGT enzýmov musí podávať spolu s kanagliflozínom, možno zvážiť zvýšenie dávky na 300 mg jedenkrát denne, ak pacienti v súčasnosti tolerujú dávku 100 mg jedenkrát denne, majú eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m^2 alebo CrCl ≥ 60 ml/min a vyžadujú si dodatočnú kontrolu glykémie. U pacientov s eGFR 45 ml/min/1,73 m^2 až < 60 ml/min/1,73 m^2 alebo CrCl 45 ml/min až < 60 ml/min užívajúcich 100 mg kanagliflozínu, ktorí sú súbežne liečení induktorom UGT enzýmu a ktorí si vyžadujú dodatočnú kontrolu glykémie, treba zvážiť inú antidiabetickú liečbu (pozri časti 4.2 a 4.4).

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

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

Účinky kanagliflozínu na iné lieky

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

Lítium
Súbežné užívanie inhibítora SGLT2 s lítiom môže znížiť koncentrácie lítia v sére. Počas liečby kanagliflozínom častejšie monitorujte koncentráciu lítia v sére, najmä na začiatku liečby a pri zmenách dávkovania.

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

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

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

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

Interferencia liekových/laboratórnych vyšetrení

Testovanie 1,5-AG

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

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie boli vykonané iba u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

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

Dojčenie

Nie je známe, či sa kanagliflozín a/alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie kanagliflozínu/metabolitov do mlieka, ako aj farmakologicky sprostredkované účinky u dojčených potomkov a mladých potkanov vystavených kanagliflozínu (pozri časť 5.3). Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Kanagliflozín sa nemá užívať počas dojčenia.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť kanagliflozínu bola hodnotená u 22 645 dospelých pacientov s diabetom 2. typu, vrátane 13 278 pacientov liečených kanagliflozínom a 9 367 pacientov liečených komparátorom v 15 dvojito zaslepených kontrolovaných klinických štúdiách fázy 3 a fázy 4. Celkovo bolo 10 134 dospelých pacientov liečených v dvoch špecializovaných kardiovaskulárnych štúdiách s priemernou expozíciou v trvaní 149 týždňov (223 týždňov v štúdii CANVAS a 94 týždňov v štúdii CANVAS-R) a 8 114 dospelých pacientov bolo liečených v 12 dvojito zaslepených kontrolovaných klinických štúdiách fázy 3 a fázy 4 s priemerným trvaním expozície 49 týždňov. V cielenej štúdii zameranej na výsledky renálnych funkcií bolo celkovo 4 397 dospelých pacientov s diabetom 2. typu a diabetickým ochorením obličiek s priemerným trvaním expozície 115 týždňov.

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

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkách

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

Tabuľka 2: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií (MedDRA) z placebom kontrolovaných štúdií[e] a aktívne kontrolovaných štúdií[e] a postmarketingových skúseností

Trieda orgánových systémov Frekvencia	**Nežiaduce reakcie**
Infekcie a nákazy	
veľmi časté	vulvovaginálna kandidóza[b,j]

časté	balanitída alebo balanopostitída[b,k], infekcia močových ciest[c] (po uvedení na trh boli hlásené pyelonefritída a urosepsa)
neznáme	Nekrotizujúca fasciitída perinea (Fournierova gangréna)[d]
Poruchy imunitného systému	
zriedkavé	anafylaktická reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy	
veľmi časté	hypoglykémia v kombinácii s inzulínom alebo sulfonylureou[c]
menej časté	dehydratácia[a]
zriedkavé	diabetická ketoacidóza[b]
Poruchy nervového systému	
menej časté	posturálny závrat[a], synkopa[a]
Poruchy ciev	
menej časté	hypotenzia[a], ortostatická hypotenzia[a]
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
časté	zápcha, smäd[f], nauzea
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
menej časté	citlivosť na svetlo, vyrážka[g], urtikária
zriedkavé	angioedém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
menej časté	zlomenina kosti[h]
Poruchy obličiek a močových ciest	
časté	polyúria alebo polakizúria[i]
menej časté	zlyhanie obličiek (najmä v spojitosti s depléciou objemu)
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
časté	dyslipidémia[l], zvýšený hematokrit[b,m]
menej časté	zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi[b,n], zvýšenie hladiny urey v krvi[b,o], zvýšenie hladiny draslíka v krvi[b,p], zvýšenie hladiny fosfátov v krvi[q]
Chirurgické a liečebné postupy	
menej časté	Amputácie dolných končatín (najmä prsta na nohe a strednej časti chodidla) hlavne u pacientov s vysokým rizikom ochorenia srdca[b]

[a] Súvisiace s depléciou objemu; pozri časť 4.4 a opis nežiaducich reakcií (AR) nižšie.

[b] Pozri časť 4.4 a opis AR nižšie.

[c] Pozri opis AR nižšie.

[d] Pozri časť 4.4.

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

[f] Smäd zahŕňa pojmy smäd, sucho v ústach a polydipsia.

[g] Vyrážka zahŕňa pojem erytematózna vyrážka, generalizovaná vyrážka, makulárna vyrážka, makulopapulárna vyrážka, papulárna vyrážka, pruritická vyrážka, pustulárna vyrážka a vezikulárna vyrážka.

[h] Súvisiace so zlomeninou kostí; pozri opis AR nižšie.

[i] Polyúria alebo polakizúria zahŕňa pojmy polyúria, polakizúria, nutkanie na močenie, noktúria a zvýšený objem moču.

[j] Vulvovaginálna kandidóza zahŕňa pojmy vulvovaginálna kandidóza, vulvovaginálna mykotická infekcia, vulvovaginitída, vaginálna infekcia, vulvitída a genitálna mykotická infekcia.

[k] Balanitída alebo balanopostitída zahŕňa pojmy balanitída, balanopostitída, kandidózna balanitída a genitálna mykotická infekcia.

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

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

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

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

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

[q] Priemerné percentuálne zmeny oproti východiskovej hodnote fosfátov v sére boli 3,6 % a 5,1 % pre kanagliflozín 100 mg a 300 mg, v porovnaní s 1,5 % pre placebo.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Diabetická ketoacidóza

V dlhodobej štúdii hodnotiacej renálne výsledky u dospelých pacientov s diabetom 2. typu a diabetickým ochorením obličiek bola miera výskytu potvrdených prípadov diabetickej ketoacidózy (DKA) 0,21 (0,5 %, 12/2 200) na 100 pacientorokov kontroly pri dávke 100 mg kanagliflozínu a 0,03 (0,1 %, 2/2 197) pri placebe. Zo 14 pacientov s DKA malo 8 pacientov (7 liečených dávkou 100 mg kanagliflozínu a 1 liečený placebom) eGFR pred liečbou 30 až < 45 ml/min/1,73 m^2 (pozri časť 4.4).

Amputácia dolných končatín

U pacientov s diabetom 2. typu s preukázaným kardiovaskulárnym ochorením alebo aspoň s dvoma rizikovými faktormi pre kardiovaskulárne ochorenie bolo užívanie kanagliflozínu spojené s nárastom rizika amputácie dolných končatín, ako sa pozorovalo v integrovanom programe CANVAS, ktorý pozostával z dvoch veľkých, dlhodobých, randomizovaných, placebom kontrolovaných štúdií CANVAS a CANVAS-R, ktoré hodnotili 10 134 dospelých pacientov. Nerovnováha sa vyskytla už v prvých 26 týždňoch liečby. Pacienti v štúdiách CANVAS resp. CANVAS-R boli sledovaní v priemere 5,7 resp. 2,1 roka. Bez ohľadu na liečbu kanagliflozínom alebo placebom bolo riziko amputácie najvyššie u pacientov so základnou anamnézou predchádzajúcej amputácie, ochorenia periférnych ciev a neuropatie. Riziko amputácie dolných končatín nebolo závislé od dávky. Výsledky amputácií pre integrovaný program CANVAS sú uvedené v tabuľke 3.

Nebol pozorovaný žiadny rozdiel v riziku amputácie dolných končatín spojenom s užívaním dávky 100 mg kanagliflozínu v porovnaní s placebom (1,2 v porovnaní s 1,1 príhody na 100 pacientorokov, [HR: 1,11; 95 % CI 0,79, 1,56]) v dlhodobej štúdii CREDENCE skúmajúcej renálne výsledky u 4 397 dospelých pacientov s diabetom 2. typu a diabetickým ochorením obličiek (pozri časť 4.4). V iných štúdiách diabetu 2. typu s kanagliflozínom, ktoré zahŕňali všeobecnú diabetickú populáciu 8 114 dospelých pacientov, nebol v porovnaní s kontrolnou liečbou pozorovaný žiadny rozdiel v riziku amputácie dolných končatín.

Tabuľka 3: Integrovaná analýza amputácií v CANVAS A CANVAS-R

	Placebo N = 4344	**kanagliflozín N = 5790**
Celkový počet subjektov s výskytom, n (%)	47 (1,1)	140 (2,4)
Miera výskytu (na 100 pacientorokov)	0,34	0,63
HR (95% CI) v porovnaní s placebom		1,97 (1,41; 2,75)
Menšia amputácia, n (%)[*]	34/47 (72,3)	99/140 (70,7)
Väčšia amputácia, n (%)[†]	13/47 (27,7)	41/140 (29,3)

Poznámka: Incidencia je založená na počte pacientov s aspoň jednou amputáciou a nie na celkovom počte amputačných zákrokov. Sledovanie pacienta sa počíta od prvého dňa do dátumu prvého amputačného zákroku. Niektorí pacienti mali viac ako jednu amputáciu. Percento menších a väčších amputácií je založené na najvyššej úrovni amputácie u každého pacienta.

* Prst na nohe a stredná časť chodidla

† Členok, pod kolenom a nad kolenom

U pacientov v rámci programu CANVAS, ktorí podstúpili amputáciu, boli najčastejšími miestami (71 %) v obidvoch liečebných skupinách prst na nohe a stredná časť chodidla (tabuľka 3). Viacnásobné amputácie (niektoré zahŕňajúce obe dolné končatiny) boli pozorované zriedkavo a v podobných podieloch v obidvoch liečebných skupinách.

Najčastejšie zdravotné stavy spojené s potrebou amputácie v obidvoch liečebných skupinách boli infekcie dolných končatín, diabetické vredy na nohe, ochorenie periférnych artérií a gangréna (pozri časť 4.4).

Nežiaduce reakcie súvisiace s depléciou objemu

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

V jednej zo špecializovaných dlhodobých kardiovaskulárnych štúdií (CANVAS), kde dospelí pacienti boli vo všeobecnosti starší s vyššou mierou komplikácií súvisiacich s diabetom, bola incidencia nežiaducich reakcií spojených s depléciou objemu 2,3 na 100 pacientorokov pre kanagliflozín 100 mg, 2,9 na 100 pacientorokov pre kanagliflozín 300 mg a 1,9 na 100 pacientorokov pre placebo.

Na posúdenie rizikových faktorov týchto nežiaducich reakcií bola vykonaná väčšia zlúčená analýza (N = 12 441) u dospelých pacientov z 13 kontrolovaných štúdií fázy 3 a fázy 4 s použitím oboch dávok kanagliflozínu. V tejto zlúčenej analýze pacienti na kľučkových diuretikách, pacienti s východiskovou eGFR 30 ml/min/1,73 m^2 až < 60 ml/min/1,73 m^2 a pacienti vo veku ≥ 75 rokov mali vo všeobecnosti vyššiu incidenciu týchto nežiaducich reakcií. U pacientov na kľučkových diuretikách bola incidencia 5,0 na 100 pacientorokov pre kanagliflozín 100 mg a 5,7 na 100 pacientorokov pre kanagliflozín 300 mg v porovnaní so 4,1 na 100 pacientorokov expozície v kontrolnej skupine. U pacientov s východiskovou eGFR 30 ml/min/1,73 m^2 až < 60 ml/min/1,73 m^2 bola incidencia 5,2 na 100 pacientorokov pre kanagliflozín 100 mg a 5,4 na 100 pacientorokov pre kanagliflozín 300 mg v porovnaní so 3,1 na 100 pacientorokov expozície v kontrolnej skupine. U pacientov vo veku ≥ 75 rokov bola incidencia 5,3 na 100 pacientorokov pre kanagliflozín 100 mg a 6,1 na 100 pacientorokov pre kanagliflozín 300 mg v porovnaní so 2,4 na 100 pacientorokov expozície v kontrolnej skupine (pozri časti 4.2 a 4.4).

V dlhodobej štúdii skúmajúcej renálne výsledky u dospelých pacientov s diabetom 2. typu a diabetickým ochorením obličiek bola miera výskytu príhod spojených s depléciou objemu 2,84 na 100 pacientorokov pri dávke 100 mg kanagliflozínu a 2,35 pri placebe. Miera výskytu stúpala spolu s poklesom eGFR. U pacientov s eGFR 30 až < 45 ml/min/1,73 m^2 bola miera výskytu deplécie objemu vyššia v skupine s kanagliflozínom (4,91 príhody na 100 pacientorokov) v porovnaní so skupinou s placebom (2,60 príhody na 100 pacientorokov). V podskupinách s eGFR ≥ 45 až < 60 a eGFR 60 až < 90 ml/min/1,73 m^2 bola miera výskytu medzi jednotlivými skupinami podobná.

V cielenej kardiovaskulárnej štúdii a väčšej zlúčenej analýze, ako aj v cielenej štúdii skúmajúcej renálne výsledky u dospelých, nebol pri kanagliflozíne zvýšený počet prerušenia liečby kvôli nežiaducim reakciám spojených s depléciou objemu ani počet nežiaducich reakcií spojených s depléciou objemu.

Hypoglykémia v prídavnej liečbe s inzulínom alebo inzulínovými sekretagógmi

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

Genitálne mykotické infekcie

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

Kandidová balanitída alebo balanopostitída sa vyskytovala u dospelých pacientov s mierou 2,98 resp. 0,79 prípadov na 100 pacientorokov pri podávaní kanagliflozínu resp. placeba v uvedenom poradí. Spomedzi pacientov užívajúcich kanagliflozín malo 2,4 % viac ako jednu infekciu. Prerušenie užívania kanagliflozínu pacientmi v dôsledku kandidovej balanitídy alebo balanopostitídy sa vyskytlo v miere 0,37 prípadov na 100 pacientorokov. Fimóza bola hlásená s mierou 0,39 resp. 0,07 prípadov na 100 pacientorokov pri podávaní kanagliflozínu resp. placeba v uvedenom poradí. Obriezka bola vykonaná s mierou 0,31 resp. 0,09 prípadov na 100 pacientorokov pri podávaní kanagliflozínu resp. placeba v uvedenom poradí (pozri časť 4.4).

Infekcie močových ciest

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

Po uvedení lieku na trh však boli hlásené prípady komplikovaných infekcií močových ciest vrátane pyelonefritídy a urosepsy u pacientov liečených kanagliflozínom, čo často viedlo k prerušeniu liečby.

Zlomenina kosti

V kardiovaskulárnej štúdii (CANVAS) so 4 327 liečenými dospelými pacientmi s preukázaným kardiovaskulárnym ochorením alebo aspoň s dvoma rizikovými faktormi kardiovaskulárneho ochorenia bola miera incidencie všetkých potvrdených zlomenín kosti 1,6, 1,8 a 1,1 na 100 pacientorokov sledovanej expozície kanagliflozínu 100 mg, kanagliflozínu 300 mg a placebu v uvedenom poradí, pričom prvotná nerovnováha miery zlomenín sa vyskytovala počas prvých 26 týždňov liečby.

V dvoch ďalších dlhodobých štúdiách u dospelých a v štúdiách u dospelých vykonaných vo všeobecnej diabetickej populácii nebol pozorovaný žiadny rozdiel v riziku výskytu zlomeniny pri liečbe kanagliflozínom v porovnaní s kontrolným liečivom. V druhej kardiovaskulárnej štúdii (CANVAS-R) s 5 807 liečenými dospelými pacientmi s preukázaným kardiovaskulárnym ochorením alebo aspoň s dvoma rizikovými faktormi kardiovaskulárneho ochorenia bola miera incidencie všetkých potvrdených zlomenín kosti 1,1 a 1,3 na 100 pacientorokov sledovanej expozície kanagliflozínu a placebu v uvedenom poradí.

V dlhodobej štúdii skúmajúcej renálne výsledky u 4 397 liečených dospelých pacientov s diabetom 2. typu a diabetickým ochorením obličiek bola miera výskytu všetkých potvrdených zlomenín kostí 1,2 príhody na 100 pacientorokov kontroly s dávkou 100 mg kanagliflozínu aj s placebom. V iných štúdiách diabetu 2. typu s kanagliflozínom, ktoré zahŕňali všeobecnú diabetickú populáciu 7 729 dospelých pacientov, u ktorých boli potvrdené zlomeniny kostí, miera incidencie všetkých potvrdených zlomenín kosti bola 1,2 a 1,1 na 100 pacientorokov sledovanej expozície kanagliflozínu a kontrolnej liečbe v uvedenom poradí. Po 104 týždňoch liečby kanagliflozín neovplyvňoval nepriaznivo minerálnu denzitu kostí.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia
V zlúčenej analýze 13 placebom kontrolovaných a aktívne kontrolovaných štúdií bol bezpečnostný profil kanagliflozínu u starších pacientov vo všeobecnosti podobný profilu u mladších pacientov. U pacientov vo veku ≥ 75 rokov bola vyššia incidencia nežiaducich reakcií spojených s depléciou objemu (napr. posturálny závrat, ortostatická hypotenzia, hypotenzia) a predstavovala 5,3 na 100 pacientorokov expozície kanagliflozínu 100 mg, 6,1 na 100 pacientorokov expozície kanagliflozínu 300 mg a 2,4 na 100 pacientorokov v kontrolnej skupine. Zníženie eGFR (-3,4 a -4,7 ml/min/1,73 m^2) bolo hlásené s kanagliflozínom 100 mg a kanagliflozínom 300 mg v porovnaní s kontrolnou skupinou (-4,2 ml/min/1,73 m^2). Priemerná východisková hodnota eGFR bola 62,5, 64,7 a 63,5 ml/min/1,73 m^2 pre kanagliflozín 100 mg, kanagliflozín 300 mg a kontrolnú skupinu, v uvedenom poradí (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie obličiek u dospelých *pacientov s nedostatočne kontrolovaným diabetom 2. typu*
U dospelých pacientov s východiskovou eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 bola vyššia incidencia nežiaducich reakcií súvisiacich s depléciou objemu (napr. posturálny závrat, ortostatická hypotenzia, hypotenzia) a predstavovala 5,3 na 100 pacientorokov expozície kanagliflozínu 100 mg, 5,1 na 100 pacientorokov expozície kanagliflozínu 300 mg a 3,1 na 100 pacientorokov v placebovej skupine (pozri časti 4.2 a 4.4).

Celková incidencia zvýšenej hladiny draslíka v sére bola vyššia u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek s incidenciou 4,9; 6,1 a 5,4 na 100 pacientorokov expozície pre kanagliflozín 100 mg, kanagliflozín 300 mg a placebo, v uvedenom poradí. Vo všeobecnosti bolo zvýšenie prechodné a nevyžadovalo špecifickú liečbu.

U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pri oboch dávkach kanagliflozínu pozorovalo zvýšenie kreatinínu v sére o 9,2 µmol/l a BUN približne o 1,0 mmol/l.

Incidencia väčšieho zníženia eGFR (> 30 %) v ľubovoľnom čase počas liečby bola 7,3; 8,1 a 6,5 prípadu na 100 pacientorokov expozície pre kanagliflozín 100 mg, kanagliflozín 300 mg a placebo, v uvedenom poradí. Pri poslednej hodnote po začiatku liečby bola incidencia takýchto poklesov 3,3 pre pacientov liečených kanagliflozínom 100 mg, 2,7 pre kanagliflozín 300 mg a 3,7 prípadu na 100 pacientorokov expozície pre placebo (pozri časť 4.4).

Pacienti liečení kanagliflozínom bez ohľadu na východiskovú hodnotu eGFR mali počiatočný pokles priemernej eGFR. Potom sa eGFR počas pokračujúcej liečby udržiavala alebo postupne zvyšovala. Priemerná eGFR sa vrátila na východiskovú hodnotu po ukončení liečby, čo naznačuje, že pri týchto zmenách funkcie obličiek môžu hrať úlohu hemodynamické zmeny.

Porucha funkcie obličiek u dospelých pacientov v diabetickým ochorením obličiek pri diabete 2. typu
V dlhodobej štúdii skúmajúcej renálne výsledky u dospelých pacientov s diabetom 2. typu a diabetickým ochorením obličiek bol výskyt renálnych príhod častý v oboch skupinách, ale menej častý v skupine s kanagliflozínom (5,71 príhody na 100 pacientorokov) v porovnaní so skupinou s placebom (7,91 príhody na 100 pacientorokov). Závažné renálne príhody boli takisto menej časté v skupine s kanagliflozínom ako v skupine s placebom. Miera výskytu renálnych príhod bola nižšia pri kanagliflozíne v porovnaní s placebom vo všetkých troch skupinách eGFR. Najčastejší výskyt

renálnych príhod bol pozorovaný v skupine s eGFR 30 až < 45 ml/min/1,73 m^2 (9,47 príhody pri kanagliflozíne v porovnaní s 12,80 pri placebe na 100 pacientorokov).

V dlhodobej štúdii renálnych výsledkov nebol pozorovaný žiadny rozdiel v hladine draslíka v sére, žiadny nárast nežiaducich udalostí hyperkaliémie a žiadny absolútny (> 6,5 mEq/l) ani relatívny (> horná hranica normálu a > 15 % nárast oproti východiskovej hodnote) nárast hladiny draslíka v sére pri kanagliflozíne v porovnaní s placebom.

Vo všeobecnosti sa nevyskytla žiadna nevyváženosť medzi liečenými skupinami, ktoré boli pozorované z hľadiska výskytu abnormálnych hodnôt fosfátu, a to celkovo ani v žiadnej z kategórií eGFR (45 až < 60 alebo 30 až < 45 ml/min/1,73 m^2 [CrCl 45 až < 60 alebo 30 až < 45 ml/min]).

Pediatrická populace
V štúdii DIA3018 bolo liečených 171 detí vo veku 10 rokov a starších s diabetom 2. typu: 84 detí dostávalo kanagliflozín a 87 dostávalo placebo (pozri časť 5.1). Cekovo boli frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí vo veku 10 a viac rokov porovnateľné s tými, ktoré boli pozorované u dospelej populácie. Nasledujúce nežiaduce účinky súvisiace s liečbou sa u detí vyskytovali častejšie pri kanagliflozíne v porovnaní s placebom: bolesť hlavy, nazofaryngitída, infekcia močových ciest a vracanie.
V malých počtoch boli hlásené genitálne mykotické alebo bakteriálne infekcie u tých, ktorí užívali kanagliflozín, a žiadne hlásenia neboli v placebo skupine. Žiadny nežiaduci účinok súvisiaci s liečbou nebol ťažký alebo závažný.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

Liečba

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká, liečivá znižujúce hladinu glukózy v krvi s výnimkou inzulínov. ATC kód: A10BK02.

Mechanizmus účinku

Transportér SGLT2 vylučovaný v proximálnych renálnych tubuloch, je zodpovedný za väčšinu reabsorpcie filtrovanej glukózy zvnútra tubulov. U pacientov s diabetom sa ukázala zvýšená reabsorpcia renálnej glukózy, čo môže prispieť k pretrvávajúcim zvýšeným koncentráciám glukózy v krvi. Kanagliflozín je perorálne účinný inhibítor SGLT2. Inhibíciou SGLT2, kanagliflozín znižuje

reabsorpciu filtrovanej glukózy a znižuje renálny prah pre glukózu (RT_G) a tým u pacientov s diabetom typu 2 zvyšuje mechanizmom nezávislým na inzulíne vylučovanie glukózy močom (UGE) a znižuje zvýšené koncentrácie glukózy v plazme. Zvýšenie glykozúrie inhibíciou SGLT2 vedie tiež k osmotickej diuréze s diuretickým účinkom vedúcim k zníženiu systolického tlaku krvi; zvýšenie glykozúrie má za následok stratu kalórií a tým zníženie telesnej hmotnosti, čo sa preukázalo v štúdiách na pacientoch s diabetom 2. typu.

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

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

Kanagliflozín zvyšuje prívod sodíka v distálnom tubule blokovaním SGLT2-dependentnej spätnej absorpcie glukózy a sodíka, čím zvyšuje tubuloglomerulárnu spätnú väzbu, ktorá je v predklinických modeloch diabetu a klinických štúdiách spojená so znížením intraglomerulárneho tlaku a s poklesom hyperfiltrácie.

Farmakodynamické účinky

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

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Zlepšenie kontroly glykémie a zníženie kardiovaskulárnej a renálnej morbidity a mortality sú neoddeliteľnou súčasťou liečby diabetu 2. typu.

Glykemická účinnosť a bezpečnosť u dospelých pacientov
V desiatich dvojito zaslepených kontrolovaných štúdiách účinnosti a bezpečnosti na vyhodnotenie účinku lieku Invokana na kontrolu glykémie sa celkovo zúčastnilo 10 501 dospelých pacientov s diabetom 2. typu. Rozdelenie podľa rasy bolo 72 % belochov, 16 % aziatov, 5 % černochov a 8 % z iných skupín. 17 % bolo hispáncov. 58 % pacientov boli muži. Priemerný vek pacientov bol 59,5 rokov (v rozsahu 21 až 96 rokov), pričom 3 135 pacientov bolo vo veku ≥ 65 rokov a 513 pacientov bolo vo veku ≥ 75 rokov. 58 % pacientov malo index telesnej hmotnosti (BMI)

≥ 30 kg/m^2. V klinickom vývojovom programe bolo hodnotených 1 085 pacientov s východiskovou eGFR 30 ml/min/1,73 m^2 až < 60 ml/min/1,73 m^2.

Placebom kontrolované štúdie

Kanagliflozín bol skúšaný ako monoterapia, v dvojkombinácii s metformínom, v dvojkombinácii so sulfonylureou, v trojkombinácii s metformínom a sulfonylureou, v trojkombinácii s metformínom a pioglitazónom a ako prídavná liečba s inzulínom (tabuľka 4). Celkovo poskytol kanagliflozín klinicky a štatisticky významné ($p < 0,001$) výsledky v porovnaní s placebom v kontrole glykémie, vrátane HbA_{1c}, podielu pacientov, ktorí dosiahli $HbA_{1c} < 7$ %, zmeny hladiny glukózy v plazme nalačno (FPG) a 2-hodinovej postprandiálnej glukózy (PPG). Ďalej boli v porovnaní s placebom pozorované zníženia telesnej hmotnosti a systolického tlaku krvi.

Kanagliflozín bol okrem toho skúšaný v trojkombinácii s metformínom a sitagliptínom a bol dávkovaný titračným režimom použitím úvodnej dávky 100 mg a titrovaním na 300 mg už v 6. týždni u pacientov vyžadujúcich dodatočnú kontrolu glykémie, ktorí mali vhodnú eGFR a tolerovali kanagliflozín 100 mg (tabuľka 4). Kanagliflozín dávkovaný titračným režimom poskytol klinicky a štatisticky významné ($p < 0,001$) výsledky v porovnaní s placebom v kontrole glykémie, vrátane HbA_{1c} a zmeny oproti východiskovej hladine glukózy v plazme nalačno (*fasting plasma glucose*, FPG) a štatisticky významné ($p < 0,01$) zlepšenie v podiele pacientov dosahujúcich $HbA_{1c} < 7$ %. Ďalej boli v porovnaní s placebom pozorované zníženia telesnej hmotnosti a systolického tlaku krvi.

Tabuľka 4: Výsledky účinnosti z placebom kontrolovaných klinických štúdií[a]

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

Rozdiel oproti placebu (upravený priemer) (95 % CI)	-2,5[b] (-3,1; -1,9)	-2,9[b] (-3,5; -2,3)	N/A[c]
Trojkombinácia s metformínom a sulfonylureou (26 týždňov)			
	Kanagliflozín + metformín a sulfonylurea		**Placebo + metformín a sulfonylurea (N = 156)**
	100 mg (N = 157)	**300 mg (N = 156)**	
HbA_{1c} (%)			
Východisková hodnota (priemer)	8,13	8,13	8,12
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-0,85	-1,06	-0,13
Rozdiel oproti placebu (upravený priemer) (95 % CI)	-0,71[b] (-0,90; -0,52)	-0,92[b] (-1,11; -0,73)	N/A[c]
Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c} < 7 %	43,2[b]	56,6[b]	18,0
Telesná hmotnosť			
Východisková hodnota (priemer) v kg	93,5	93,5	90,8
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-2,1	-2,6	-0,7
Rozdiel oproti placebu (upravený priemer) (95 % CI)	-1,4[b] (-2,1; -0,7)	-2,0[b] (-2,7; -1,3)	N/A[c]
Prídavná liečba s inzulínom[d] (18 týždňov)			
	Kanagliflozín + inzulín		**Placebo + inzulín (N = 565)**
	100 mg (N = 566)	**300 mg (N = 587)**	
HbA_{1c} (%)			
Východisková hodnota (priemer)	8,33	8,27	8,20
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-0,63	-0,72	0,01
Rozdiel oproti placebu (upravený priemer) (95 % CI)	-0,65[b] (-0,73; -0,56)	-0,73[b] (-0,82; -0,65)	N/A[c]
Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c} < 7 %	19,8[b]	24,7[b]	7,7
Telesná hmotnosť			
Východisková hodnota (priemer) v kg	96,9	96,7	97,7
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-1,8	-2,3	0,1
Rozdiel oproti placebu (upravený priemer) (97,5 % CI)	-1,9[b] (-2,2; -1,5)	-2,4[b] (-2,8; -2,0)	N/A[c]
Trojkombinácia s metformínom a sitagliptínom[e] (26 týždňov)			
	Kanagliflozín + metformín a sitagliptín[g] (N = 107)		**Placebo + metformín a sitagliptín (N = 106)**
HbA_{1c} (%)			
Východisková hodnota (priemer)	8,53		8,38
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-0,91		-0,01
Rozdiel oproti placebu (upravený priemer) (95 % CI)	-0,89[b] (-1,19; -0,59)		
Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c} < 7 %	32[f]		12
Hladina glukózy v plazme nalačno (mg/dl)			
Východisková hodnota (priemer)	186		180
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-30		-3
Rozdiel oproti placebu (upravený priemer) (95 % CI)	-27[b] (-40; -14)		
Telesná hmotnosť			

Východisková hodnota (priemer) v kg	93,8	89,9
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-3,4	-1,6
Rozdiel oproti placebu (upravený priemer) (95 % CI)	-1,8[b] (-2,7; -0,9)	

[a] Populácia s úmyslom liečby (*Intent-to-treat*) použitím posledného pozorovania v štúdii pred podaním záchrannej glykemickej liečby.

[b] p < 0,001 v porovnaní s placebom.

[c] Nevzťahuje sa.

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

[e] Kanagliflozín 100 mg titrovaný na 300 mg.

[f] p < 0,01 v porovnaní s placebom.

[g] 90,7 % pacientov v skupine s kanagliflozínom titrovaným na 300 mg.

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

Aktívne kontrolované štúdie

Kanagliflozín bol porovnávaný s glimepiridom v dvojkombinácii s metformínom a porovnávaný so sitagliptínom v trojkombinácii s metformínom a sulfonylureou (tabuľka 5). Kanagliflozín 100 mg v dvojkombinácii s metformínom spôsobil podobné zníženie HbA_{1c} oproti východiskovým hodnotám a 300 mg dávka spôsobila vyššie (p < 0,05) zníženie HbA_{1c} v porovnaní s glimepiridom, čo znamená, že bola preukázaná non-inferiorita. U menšieho podielu dospelých pacientov liečených kanagliflozínom 100 mg (5,6 %) a kanagliflozínom 300 mg (4,9 %) sa vyskytol aspoň jeden prípad hypoglykémie počas 52-týždňovej liečby v porovnaní so skupinou liečenou glimepiridom (34,2 %). V štúdii porovnávajúcej kanagliflozín 300 mg so sitagliptínom 100 mg v trojkombinácii s metformínom a sulfonylureou, kanagliflozín preukázal non-inferioritu (p < 0,05) a vyššie (p < 0,05) zníženie HbA_{1c} v porovnaní so sitagliptínom. Incidencia epizód/prípadov hypoglykémie s kanagliflozínom 300 mg a sitagliptínom 100 mg bola 40,7 % a 43,2 %. Boli tiež pozorované významné zlepšenia telesnej hmotnosti a zníženie systolického tlaku krvi v porovnaní s glimepiridom aj sitagliptínom.

Tabuľka 5: Výsledky účinnosti z aktívne kontrolovaných klinických štúdií[a]

Porovnanie s glimepiridom v dvojkombinácii s metformínom (52 týždňov)			
	Kanagliflozín + metformín		**Glimepirid (titrovaný) + metformín (N = 482)**
	100 mg (N = 483)	**300 mg (N = 485)**	
HbA_{1c} (%)			
Východisková hodnota (priemer)	7,78	7,79	7,83
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-0,82	-0,93	-0,81
Rozdiel oproti glimepiridu (upravený priemer) (95 % CI)	-0,01[b] (−0,11; 0,09)	-0,12[b] (−0,22; −0,02)	N/A[c]
Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c} < 7%	53,6	60,1	55,8
Telesná hmotnosť			
Východisková hodnota (priemer) v kg	86,8	86,6	86,6
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-4,2	-4,7	1,0
Rozdiel oproti glimepiridu (upravený priemer) (95 % CI)	-5,2[b] (−5,7; −4,7)	-5,7[b] (−6,2; −5,1)	N/A[c]

Porovnanie so sitagliptínom v kombinácii s metformínom a sulfonylureou (52 týždňov)		
	Kanagliflozín 300 mg + metformín a sulfonylurea (N = 377)	**Sitagliptín 100 mg + metformín a sulfonylurea (N = 378)**
HbA_{1c} (%)		
Východisková hodnota (priemer)	8,12	8,13
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-1,03	-0,66
Rozdiel oproti sitagliptínu (upravený priemer) (95 % CI)	-0,37[b] (-0,50; -0,25)	N/A[c]
Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c} < 7%	47,6	35,3
Telesná hmotnosť		
Východisková hodnota (priemer) v kg	87,6	89,6
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-2,5	0,3
Rozdiel oproti sitagliptínu (upravený priemer) (95 % CI)	-2,8[d] (-3,3; -2,2)	N/A[c]

[a] Populácia s úmyslom liečby (ITT = *Intent-to-treat*) použitím posledného pozorovania v štúdii pred podaním záchrannej glykemickej liečby.

[b] $p < 0,05$.

[c] Nevzťahuje sa.

[d] $p < 0,001$.

Kanagliflozín ako úvodná kombinovaná liečba s metformínom

Kanagliflozín bol hodnotený v kombinácii s metformínom ako úvodná kombinovaná liečba u dospelých pacientov s diabetom 2. typu, u ktorých zlyhala diéta a cvičenie. Kanagliflozín 100 mg a kanagliflozín 300 mg v kombinácii s metformínom XR mal za následok štatisticky významné väčšie zlepšenie HbA_{1C} v porovnaní s príslušnými dávkami samotného kanagliflozínu (100 mg a 300 mg) alebo samotného metformínu XR (tabuľka 6).

Tabuľka 6: Výsledky z 26-týždňovej aktívne kontrolovanej klinickej štúdie kanagliflozínu ako úvodnej kombinovanej liečby s metformínom*

Parameter účinnosti	**Metformín XR (N = 237)**	**Kanagliflozín 100 mg (N = 237)**	**Kanagliflozín 300 mg (N = 238)**	**Kanagliflozín 100 mg + Metformín XR (N = 237)**	**Kanagliflozín 300 mg + Metformín XR (N = 237)**
HbA_{1c} (%)					
Východisková hodnota (priemer)	8,81	8,78	8,77	8,83	8,90
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-1,30	-1,37	-1,42	-1,77	-1,78
Rozdiel oproti kanagliflozínu 100 mg (upravený priemer) (95 % CI) †				-0,40‡ (-0,59; -0,21)	

Rozdiel oproti kanagliflozínu 300 mg (upravený priemer) (95 % CI) †					-0,36‡ (-0,56; -0,17)
Rozdiel oproti metformínu XR (upravený priemer) (95 % CI) †		-0,06‡ (-0,26; 0,13)	-0,11‡ (-0,31; 0,08)	-0,46‡ (-0,66; -0,27)	-0,48‡ (-0,67; -0,28)
Podiel pacientov dosahujúcich HbA_{1c} < 7 %	43	39	43	50§§	57§§
Telesná hmotnosť					
Východisková hodnota (priemer) v kg	92,1	90,3	93,0	88,3	91,5
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-2,1	-3,0	-3,9	-3,5	-4,2
Rozdiel oproti metformínu XR (upravený priemer) (95 % CI)†		-0,9§§ (-1,6; -0,2)	-1,8§ (-2,6; -1,1)	-1,4‡ (-2,1; -0,6)	-2,1‡ (-2,9; -1,4)

* Populácia s úmyslom liečby

† Priemer najmenších štvorcov upravený pre kovariáty vrátane východiskovej hodnoty a stratifikačného faktora

‡ Upravená hodnota p = 0,001

§ Upravená hodnota p < 0,01

§§ Upravená hodnota p < 0,05

Osobitné skupiny pacientov

V troch štúdiách vykonaných na osobitných skupinách pacientov (starší pacienti, pacienti s eGFR 30 ml/min/1,73 m^2 až < 50 ml/min/1,73 m^2 a pacienti s vysokým rizikom kardiovaskulárneho ochorenia) bol kanagliflozín pridaný pacientom k súčasnej ustálenej antidiabetickej liečbe (diéta, monoterapia alebo kombinovaná liečba).

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

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

V súhrnnej analýze dospelých pacientov (N = 348) s východiskovou eGFR < 45 ml/min/1,73 m^2 preukázal kanagliflozín mierne zníženie HbA_{1c} v porovnaní s placebom s -0,23 % pre kanagliflozín 100 mg a -0,39 % pre kanagliflozín 300 mg.

Väčšina pacientov s východiskovou eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 bola na inzulíne a/alebo na sulfonylurey. V súlade s očakávaným vzostupom hypoglykémie, keď sa liek, ktorý nesúvisí s hypoglykémiou, pridáva k inzulínu a/alebo sulfonylurey, bol pozorovaný vzostup epizód/prípadov hypoglykémie, keď sa kanagliflozín pridával k inzulínu a/alebo sulfonylurey (pozri časť 4.8).

Glukóza v plazme nalačno

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

Postprandiálna glukóza

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

Telesná hmotnosť

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

U podskupiny dospelých pacientov (N = 208) z aktívne kontrolovanej štúdie s dvojkombináciou s metformínom, ktorá podstúpila denzitometrické vyšetrenie (*X-ray densitometry*, DXA) a počítačovú tomografiu (*computed tomography*, CT) brucha na zhodnotenie stavby tela, sa pri podávaní kanagliflozínu preukázal približne dvojtretinový úbytok telesnej hmotnosti z dôvodu úbytku tuku s podobným úbytkom viscerálneho a abdominálneho tuku. 211 pacientov z klinickej štúdie u starších pacientov sa zúčastnilo podštúdie, ktorá hodnotila stavbu tela použitím DXA. Preukázalo sa, že približne dve tretiny straty telesnej hmotnosti súvisiace s kanagliflozínom v porovnaní s placebom boli spôsobené úbytkom tuku. Nedošlo k významným zmenám v kostnej denzite trabekulárnych a kortikálnych oblastí.

Tlak krvi

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

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

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

Kardiovaskulárne výsledky v programe CANVAS

Účinok kanagliflozínu na kardiovaskulárne príhody u dospelých s diabetom 2. typu s preukázaným kardiovaskulárnym ochorením (*cardiovascular disease*, CVD) alebo s rizikom CVD (s dvoma alebo viacerými rizikovými faktormi pre CVD) bol hodnotený v programe CANVAS (integrovaná analýza štúdií CANVAS a CANVAS-R). Boli to multicentrické, medzinárodné, randomizované, dvojito zaslepené, paralelné štúdie s podobnými kritériami zaradenia a vylúčenia a populáciami pacientov. Program CANVAS porovnával riziko vzniku závažnej nežiaducej kardiovaskulárnej udalosti (*major adverse cardiovascular event*, MACE) definovanej ako kompozit kardiovaskulárnej smrti, nefatálneho infarktu myokardu a nefatálnej mozgovej príhody medzi kanagliflozínom a placebom na pozadí štandardnej liečby diabetu a aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia.

V štúdii CANVAS boli pacienti náhodne priradení v pomere 1:1:1 na podávanie 100 mg kanagliflozínu, 300 mg kanagliflozínu alebo zodpovedajúceho placeba. V štúdii CANVAS-R boli pacienti náhodne priradení v pomere 1:1 na podávanie 100 mg kanagliflozínu alebo zodpovedajúceho placeba a po 13. týždni bola povolená titrácia na 300 mg (na základe tolerancie a glykemických potrieb). Súbežné antidiabetické a aterosklerotické terapie sa mohli upraviť podľa štandardnej liečby týchto ochorení.

Celkovo bolo 10 134 dospelých pacientov liečených (4 327 v štúdii CANVAS a 5 807 v štúdii CANVAS-R; celkovo bolo 4 344 náhodne zaradených na podávanie placeba a 5 790 na podávanie kanagliflozínu) a exponovaných priemerne v trvaní 149 týždňov (223 týždňov v štúdii CANVAS a 94 týždňov v štúdii CANVAS-R). Vitálny stav bol počas štúdií získaný pre 99,6 % pacientov. Priemerný vek bol 63 rokov a 64 % boli muži. Šesťdesiatšesť percent jedincov malo v anamnéze preukázané kardiovaskulárne ochorenie, pričom 56 % malo v anamnéze koronárne ochorenie, 19 % malo cerebrovaskulárne ochorenie a 21 % malo ochorenie periférnych ciev; 14 % malo v anamnéze zlyhanie srdca.

Priemerná hodnota HbA_{1c} bola 8,2 % a priemerné trvanie diabetu bolo 13,5 roka.

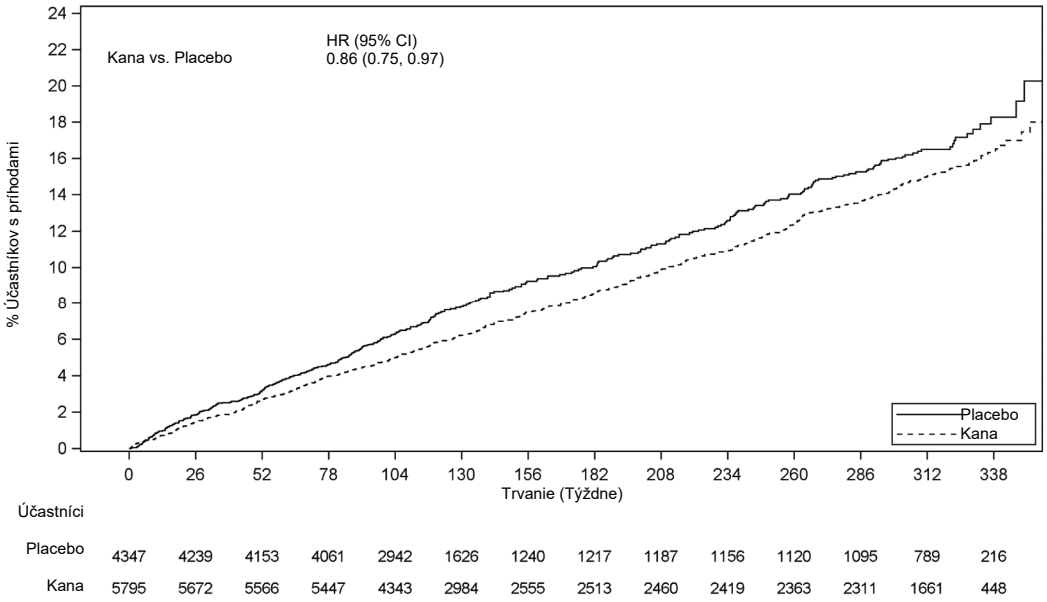
U pacientov bola požadovaná hodnota eGFR > 30 ml/min/1,73 m^2 pri vstupe do štúdie. Východisková funkcia obličiek bola normálna alebo mierne porušená u 80 % pacientov a stredne ťažko porušená u 20 % pacientov (priemerná eGFR 77 ml/min/1,73 m^2). Na začiatku boli pacienti liečení jedným alebo viacerými antidiabetikami vrátane metformínu (77 %), inzulínu (50 %) a sulfonylurey (43 %).

Primárnym cieľovým ukazovateľom programu CANVAS bol čas do prvého výskytu MACE. Sekundárne koncové ukazovatele v sekvenčnom podmienenom testovaní hypotézy boli úmrtnosť zo všetkých príčin a kardiovaskulárna úmrtnosť.

Pacienti v zlúčených skupinách s kanagliflozínom (zlúčená analýza podávania 100 mg kanagliflozínu, 300 mg kanagliflozínu a kanagliflozínu zvýšeného z 100 mg na 300 mg) mali nižšiu frekvenciu MACE v porovnaní s placebom: 2,69 verzus 3,15 pacientov na 100 pacientorokov (HR zlúčenej analýzy: 0,86; 95 % CI (0,75; 0,97).

Na základe Kaplan-Meierovej krivky pre prvý výskyt MACE, ktorý je uvedený nižšie, bola redukcia MACE v skupine s kanagliflozínom pozorovaná už v 26. týždni a udržiavala sa po zvyšok štúdie (pozri obrázok 1).

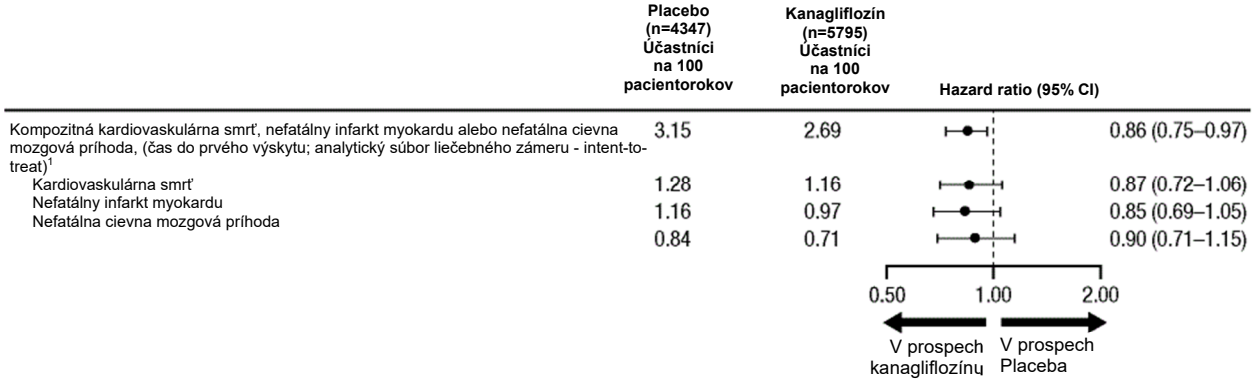
Obrázok 1: Trvanie do prvého výskytu MACE



Celkovo bolo 2 011 dospelých pacientov s eGFR 30 až < 60 ml/min/1,73 m^2. Nálezy MACE v podskupinách s 30 až < 60 ml/min/1,73 m^2, 30 až < 45 ml/min/1,73 m^2 a 45 až < 60 ml/min/1,73 m^2 boli v súlade s celkovými nálezmi.

Každý komponent MACE pozitívne prispel k celkovému zloženému výsledku, ako je znázornené na obrázku 2. Výsledky pre dávky 100 mg a 300 mg kanagliflozínu boli v súlade s výsledkami pre kombinované dávkové skupiny.

Obrázok 2: Účinok liečby na primárny zložený cieľový ukazovateľ a jeho komponenty



[1] Hodnota P pre superioritu (2-stranná) = 0,0158.

Úmrtnosť zo všetkých príčin v programe CANVAS

V kombinovanej skupine s kanagliflozínom bol HR pre mortalitu zo všetkých príčin verzus placebo 0,87; 95 % CI (0,74; 1,01).

Zlyhanie srdca vyžadujúce hospitalizáciu v programe CANVAS

Kanagliflozín znížil riziko zlyhania srdca vyžadujúceho hospitalizáciu v porovnaní s placebom (HR: 0,67; 95 % CI (0,52; 0,87).

Cieľové ukazovatele renálnych funkcií v programe CANVAS

Pre čas do prvého prípadu závažnej nefropatie (zdvojnásobenie sérového kreatinínu, potreba renálnej substitučnej liečby a renálnej smrti) bol HR pre kanagliflozín 0,53 (95 % CI: 0,33, 0,84) (0,15 príhod na 100 pacientorokov) verzus placebo (0,28 príhod na 100 pacientorokov). Okrem toho, kanagliflozín u pacientov s východiskovou normo-albuminúriou alebo mikro-albuminúriou znížil progresiu albuminúrie o 25,8 % oproti placebu 29,2 % (HR: 0,73; 95 % CI: 0,67; 0,79).

Výsledky renálnych funkcií v štúdii CREDENCE

Účinok dávky 100 mg kanagliflozínu na renálne príhody u dospelých s diabetom 2. typu a diabetickým ochorením obličiek (*diabetic kidney disease*, DKD) s odhadovanou mierou glomerulárnej filtrácie (eGFR) 30 až < 90 ml/min/1,73 m^2 a albuminúriou (> 300 až 5 000 mg/g kreatinínu) bol hodnotený v štúdii klinického hodnotenia kanagliflozínu a renálnych príhod pri diabete s prítomnou nefropatiou (*Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation Trial* – CREDENCE). Bola to multicentrická, medzinárodná, randomizovaná, dvojito zaslepená, príhodami riadená, placebom kontrolovaná štúdia v paralelných skupinách. Štúdia CREDENCE porovnávala riziko výskytu DKD definovaného ako kombinácia ochorenia obličiek v terminálnom štádiu (*end-stage kidney disease*, ESKD), zdvojnásobenia kreatinínu v sére a renálnej alebo kardiovaskulárnej smrti medzi dávkou 100 mg kanagliflozínu a placebom na základe štandardnej liečby pre DKD vrátane inhibítora enzýmu konvertujúceho angiotenzín (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*, ACEi) alebo blokátora receptora angiotenzínu (*angiotensin receptor blocker*, ARB). Táto štúdia neskúmala dávku 300 mg kanagliflozínu.

V štúdii CREDENCE boli účastníci náhodne pridelení v pomere 1:1 na liečbu dávkou 100 mg kanagliflozínu alebo placebom a stratifikovaní na základe skríningu do skupín eGFR 30 až < 45, 45 až < 60, 60 až < 90 ml/min/1,73 m^2. Liečba dávkou 100 mg kanagliflozínu pokračovala u pacientov až do začatia dialýzy alebo renálnej transplantácie.

Celkovo bolo liečených 4 397 dospelých pacientov, ktorí boli exponovaní v priemere 115 týždňov. Priemerný vek bol 63 rokov a 66 % boli muži.

Priemerná východisková hodnota HbA_{1c} bola 8,3 % a východisková hodnota mediánu albumínu/kreatinínu bola 927 mg/g. Najčastejšie používané antihyperglykemické látky (AHA) vo východiskovom bode boli inzulín (65,5 %), biguanidy (57,8 %) a sulfonylurey (28,8 %). Takmer všetci účastníci (99,9 %) užívali v čase randomizácie ACEi alebo ARB. Približne 92 % účastníkov užívalo vo východiskovom bode kardiovaskulárnu liečbu (bez ACEi/ARB), pričom približne 60 % užívalo antitrombotiká (vrátane kyseliny acetylsalicylovej) a 69 % užívalo statíny.

Priemerná východisková hodnota eGFR bola 56,2 ml/min/1,73 m^2 a približne 60 % populácie malo východiskovú hodnotu eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2. Pomer pacientov s predchádzajúcim kardiovaskulárnym ochorením bol 50,4 %, u 14,8 % došlo v minulosti k zlyhaniu srdca.

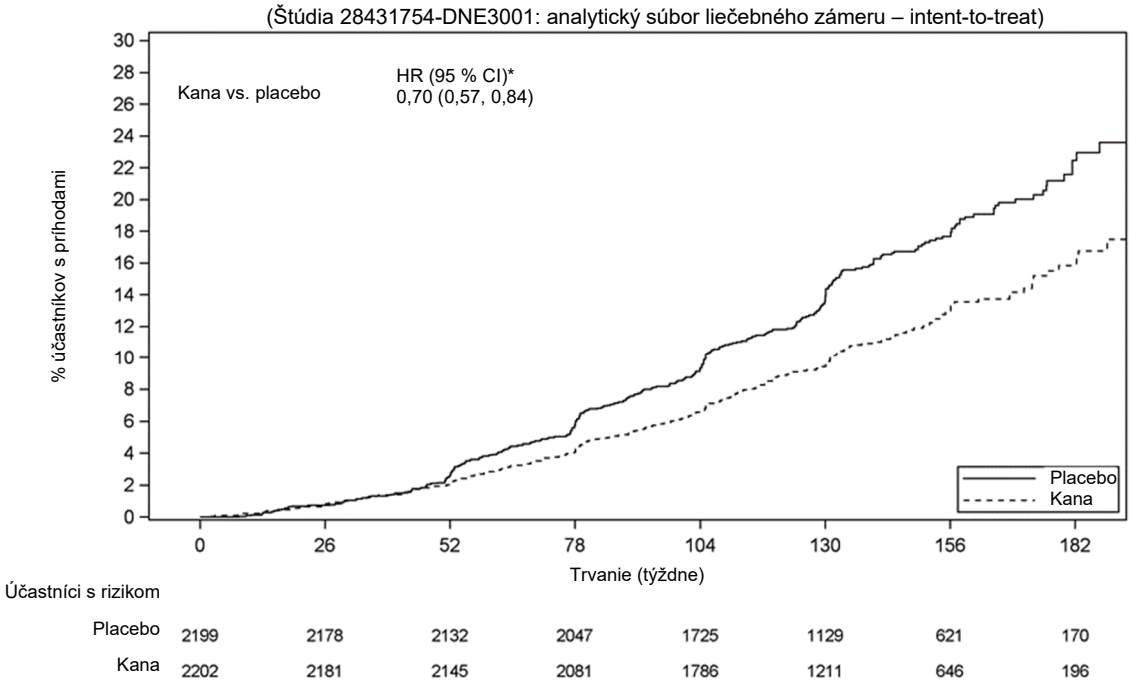
Primárny zložený cieľový ukazovateľ štúdie CREDENCE bol čas do prvého výskytu ESKD (ochorenie obličiek v terminálnom štádiu) (definovaný ako eGFR < 15 ml/min/1,73 m^2, začatie chronickej dialýzy alebo transplantácia obličky), zdvojnásobenie kreatinínu v sére a renálna alebo kardiovaskulárna smrť.

Dávka 100 mg kanagliflozínu výrazne znížila riziko prvého výskytu primárneho zloženého cieľového ukazovateľa, teda ESKD, zdvojnásobenia kreatinínu v sére a renálnej alebo kardiovaskulárnej smrti [p < 0,0001; HR: 0,70; 95 % CI: 0,57, 0,84] (pozri obrázok 4). Účinok liečby bol konzistentný vo všetkých podskupinách s minulým výskytom kardiovaskulárneho ochorenia alebo bez neho.

Na základe Kaplan-Meierovej krivky pre čas do prvého výskytu primárneho zloženého cieľového ukazovateľa, ktorý je uvedený nižšie, bol účinok liečby pozorovaný od začiatku 52. týždňa pri dávke 100 mg kanagliflozínu a udržiaval sa do konca štúdie (pozri obrázok 3).

Dávka 100 mg kanagliflozínu výrazne znížila riziko sekundárnych kardiovaskulárnych cieľových ukazovateľov, ako je znázornené na obrázku 4.

Obrázok 3: CREDENCE: Čas do prvého výskytu primárneho zloženého cieľového ukazovateľa



* 95 % RCI (interval opakovanej spoľahlivosti) pre primárny cieľový ukazovateľ so skupinovou mierou chybovosti typu I kontrolovaný na 2-strannej úrovni významnosti s hodnotou 0,05.

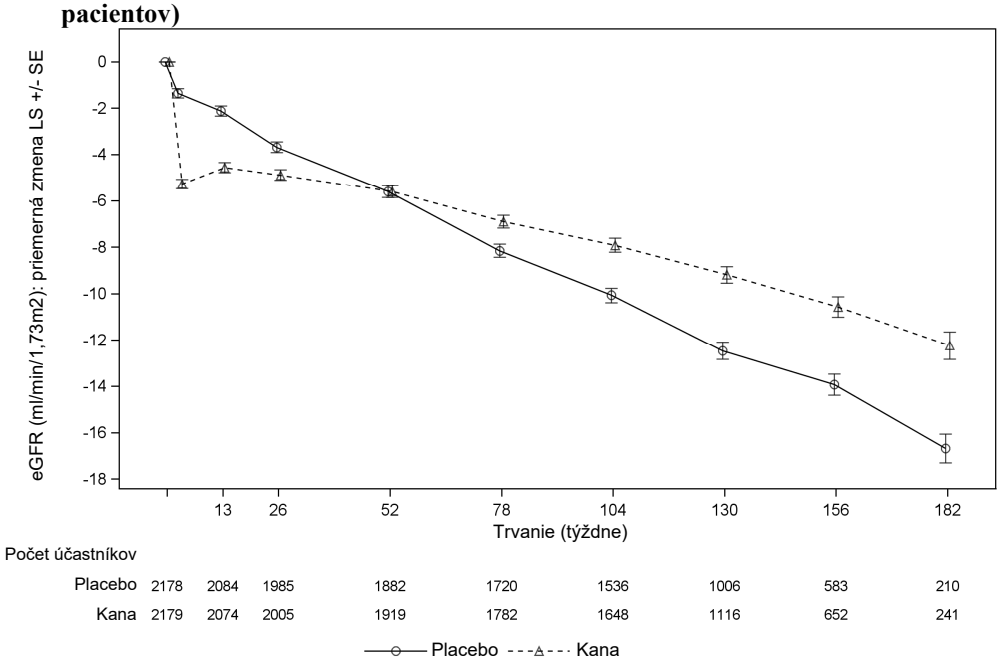
Obrázok 4: Účinky liečby pre primárny zložený cieľový ukazovateľ a jeho zložky a sekundárne cieľové ukazovatele

	Placebo		Kanagliflozín			
Cieľový ukazovateľ	**n/N (%)**	**Miera výskytu príhod na 100 pacientorokov**	**n/N (%)**	**Miera výskytu príhod na 100 pacientorokov**	**Pomer rizika (95 % CI)**	***P* hodnota**
Primárny zložený cieľový ukazovateľ	340/2199 (15,5)	6,12	245/2202 (11,1)	4,32	0,70 (0,57, 0,84)*	< 0,0001
ESKD	165/2199 (7,5)	2,94	116/2202 (5,3)	2,04	0,68 (0,54, 0,86)	0,0015
Zdvojnásobenie kreatinínu v sére	188/2199 (8,5)	3,38	118/2202 (5,4)	2,07	0,60 (0,48, 0,76)	< 0,0001
Renálna smrť	5/2199 (0,2)	0,09	2/2202 (0,1)	0,03	–	–
Kardiovaskulárna smrť†	140/2199 (6,4)	2,44	11/2202 (5,0)	1,90	0,78 (0,61, 1,00)	NS
Kombinácia KV smrti/HHF	253/2199 (11,5)	4,54	179/2202 (8,1)	3,15	0,69 (0,57, 0,83)	0,0001
Úmrtie z KV príčiny, nefatálny IM, nefatálna mozgová príhoda	269/2199 (12,2)	4,87	217/2202 (9,9)	3,87	0,80 (0,67, 0,95)	0,0121
HHF	141/2199 (6,4)	2,53	89/2202 (4,0)	1,57	0,61 (0,47, 0,80)	0,0003
Kombinácia zdvojnásobenia kreatinínu v sére, ESKD a renálnej smrti	224/2199 (10,2)	4,04	153/2202 (6,9)	2,70	0,66 (0,53, 0,81)	< 0,0001
Úmrtie z KV príčiny	140/2199 (6,4)	2,44	110/2202 (5,0)	1,90	0,78 (0,61, 1,00)	NS
Smrť zo všetkých príčin	201/2199 (9,1)	3,50	168/2202 (7,6)	2,90	0,83 (0,68, 1,02)	NS
Kombinácia úmrtia z KV príčiny, nefatálneho IM, nefatálnej mozgovej príhody, HHF a hospitalizácie z dôvodu nestabilnej angíny	361/2199 (16,4)	6,69	273/2202 (12,4)	4,94	0,74 (0,63, 0,86)	NS

CI - interval spoľahlivosti, ESKD - ochorenie obličiek v terminálnom štádiu, KV – kardiovaskulárny, NS – bezvýznamný, HHF – hospitalizácia z dôvodu zlyhania srdca, IM – infarkt myokardu.
*95 % RCI (interval opakovanej spoľahlivosti) pre primárny cieľový ukazovateľ so skupinovou mierou chybovosti typu I kontrolovaný na 2-strannej úrovni významnosti s hodnotou 0,05
Testovanie primárnych a sekundárnych cieľových ukazovateľov účinnosti bolo vykonané pomocou 2-strannej úrovne alfa s hodnotou 0,022 a 0,38.
†KV smrť je uvedená ako zložka primárneho zloženého cieľového ukazovateľa a sekundárneho cieľového ukazovateľa, ktorá bola podrobená formálnemu testovaniu hypotézou.

Ako je znázornené na obrázku 5, hodnota eGFR u pacientov liečených placebom preukázala progresívny lineárny pokles v čase. Naopak, skupina s kanagliflozínom preukázala akútny pokles v 3. týždni, po ktorom nasledoval postupný pokles v priebehu času. Po 52. týždni priemerný pokles LS hodnoty eGFR bol nižší v skupine s kanagliflozínom v porovnaní so skupinou s placebom a účinok liečby pretrval až do konca liečby.

Obrázok 5: Priemerná zmena LS z východiskovej hodnoty eGFR v čase (analytický súbor liečených pacientov)



V štúdii CREDENCE bola miera výskytu nežiaducich udalostí spojených s obličkami nižšia v skupine s dávkou 100 mg kanagliflozínu v porovnaní so skupinou s placebom (5,71 pri kanagliflozíne 100 mg a 7,91 pri placebe na 100 pacientorokov).

Pediatrická populácia

Glykemická účinnosť a bezpečnosť u detí vo veku 10 rokov a starších
Štúdia DIA3018 bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná, dvojramenná, paralelná, multicentrická štúdia v trvaní 52 týždňov s 26-týždňovým základným dvojito zaslepeným liečebným obdobím, po ktorom nasledovalo 26-týždňové dvojito zaslepené predĺžené liečebné obdobie. Do štúdie boli zaradené deti vo veku 10 rokov a staršie s diabetom 2. typu a nedostatočnou kontrolou glykémie (HbA_{1c} ≥6.5% a ≤11.0%), ktoré pred skríningom dodržiavali iba diétu a cvičenie, alebo ako doplnok k diéte a cvičeniu užívali stabilnú dávku metformínu (s inzulínom alebo bez inzulínu) alebo boli na stabilnej monoterapii inzulínom. Celkovo bolo 171 pacientov randomizovaných do 2 liečebných skupín (Invokana 100 mg alebo placebo). Priemerný vek pacientov bol 14,3 roka, pričom 47,4 % z nich bolo mladších ako 15 rokov. Z 84 pacientov, ktorí dostávali Invokanu, bolo 33 pacientov, ktorí mali HbA_{1c} ≥ 7,0 % a eGFR ≥60 ml/min/1,73 m^2 v 12. týždni, opätovne randomizovaných v 13. týždni, pričom 16 pokračovalo v liečbe dávkou 100 mg a 17 dostalo dávku titrovanú vyššie na 300 mg. Na začiatku bola priemerná hodnota HbA_{1c} 8,0 % (8,3 % v skupine s placebom a 7,8 % v skupine s kanagliflozínom). Rozdiel v upravenej priemernej zmene HbA_{1c} v 26. týždni medzi kanagliflozínom (N = 77) a placebom (N = 80) o -0,76 % bol klinicky a štatisticky významný (95 % CI -1,25; -0,27; p = 0,002).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetiky kanagliflozínu u zdravých dobrovoľníkov a pacientov s diabetom 2. typu sú v podstate rovnaké. Po podaní jednorazovej 100 mg a 300 mg dávky zdravým dobrovoľníkom bol kanagliflozín rýchlo absorbovaný, s maximálnou koncentráciou v plazme (medián T_{max}) po 1 až 2 hodinách od užitia dávky. Plazmatická C_{max} a AUC kanagliflozínu sa zvyšovali úmerne k dávke od 50 mg do 300 mg. Zjavný terminálny polčas ($t_{1/2}$) (vyjadrený ako priemer ± štandardná odchýlka) bol

10,6 ± 2,13 hodiny pre 100 mg dávku a 13,1 ± 3,28 hodiny pre 300 mg dávku. Rovnovážny stav bol dosiahnutý po 4 až 5 dňoch podávania 100 mg a 300 mg kanagliflozínu jedenkrát denne. Kanagliflozín nevykazuje farmakokinetiku závislú na čase a po opakovanom podaní 100 mg a 300 mg dávok sa hromadí v plazme až do 36 %.

Absorpcia

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

Distribúcia

Priemerný distribučný objem kanagliflozínu v rovnovážnom stave po jednorazovej intravenóznej infúzii zdravým dobrovoľníkom bol 83,5 litra, čo naznačuje rozsiahlu distribúciu do tkaniva. Kanagliflozín sa vysoko viaže na bielkoviny v plazme (99 %), predovšetkým na albumín. Väzba na bielkoviny nie je závislá na koncentrácii kanagliflozínu v plazme. Väzba na bielkoviny sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene významne nemení.

Biotransformácia

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

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

Eliminácia

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

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

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

Osobitné skupiny pacientov

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

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

Kanagliflozín bol v zanedbateľnom množstve odstránený dialýzou.

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

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

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

Pediatrická populácia

Boli skúmané farmakokinetické a farmakodynamické údaje zhromaždené zo štúdií fázy 1 a fázy 3 s kanagliflozínom u detí vo veku 10 rokov a starších s diabetom 2. typu. Perorálne podanie kanagliflozínu v dávke 100 mg a 300 mg viedlo k odpovediam zhodným s tými, ktoré boli zistené u dospelých pacientov. Farmakometrické modelovanie naznačuje, že expozície u detí s nízkou telesnou hmotnosťou (s hmotnosťou < 50 kg) po podaní 300 mg jedenkrát denne môžu prekročiť expozície u dospelých dosiahnuté pri rovnakej dávke (pozri tiež časti 4.2 a 4.4).

Ďalšie osobitné skupiny pacientov

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

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

pre samotný metformín pri expozíciách kanagliflozínu 43-násobne a 12-násobne vyšších ako sú klinické expozície pri 100 mg a 300 mg dávkach.

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

Štúdia, v ktorej sa kanagliflozín podával mladým potkanom od 21. do 90. dňa po narodení, nepreukázala zvýšenú citlivosť v porovnaní s účinkami pozorovanými u dospelých potkanov. Zaznamenala sa však dilatácia obličkovej panvičky s najvyššou dávkou bez účinkov (*No Observed Effect Level*, NOEL) pri expozíciách 2,4-násobku a 0,5-násobku klinických expozícii 100 mg a 300 mg dávkam, a neboli úplne reverzibilné počas približne 1 mesiac trvajúceho obdobia rekonvalescencie. Pretrvávajúce renálne nálezy u mladých potkanov možno s najväčšou pravdepodobnosťou pripísať zníženej schopnosti vyvíjajúcej sa obličky potkana vyrovnať sa so zvýšeným objemom moču vyvolaným kanagliflozínom, pretože funkčné dozrievanie obličiek pretrváva u potkanov až do 6 týždňa ich veku.

V 2-ročnej štúdii s dávkami 10, 30 a 100 mg/kg nezvyšoval kanagliflozín incidenciu nádorov u samcov a samíc myší. Najvyššia dávka 100 mg/kg zodpovedala až 14 násobku klinickej dávky 300 mg, na základe expozície AUC. Kanagliflozín zvyšoval incidenciu testikulárnych tumorov Leydigových buniek u samcov potkanov pri všetkých skúšaných dávkach (10, 30 a 100 mg/kg); najnižšia dávka 10 mg/kg je približne 1,5 násobok klinickej dávky 300 mg, na základe expozície AUC. Vyššie dávky kanagliflozínu (100 mg/kg) u samcov a samíc potkanov zvýšili incidenciu feochromocytómov a tumorov renálnych tubulov. Na základe expozície AUC, najvyššia hladina, pri ktorej nebol pozorovaný nežiaduci účinok (NOEL) pri 30 mg/kg/deň pre feochromocytómy a tumory renálnych tubulov je približne 4,5 násobok expozície pri dennej klinickej dávke 300 mg. Na základe predklinických a klinických mechanistických štúdií sa tumory Leydigových buniek, tumory renálnych tubulov a feochromocytómy považujú za špecifické pre potkany. Kanagliflozínom navodené tumory renálnych tubulov a feochromocytómy u potkanov sa zdajú byť spôsobené malabsorpciou karbohydrátov ako dôsledok inhibičnej aktivity SGLT1 kanagliflozínu v čreve potkanov; mechanistické klinické štúdie nepreukázali malabsorpciu uhľovodíkov u ľudí pri dávkach kanagliflozínu až do 2-násobku maximálnej odporúčanej klinickej dávky. Tumory Leydigových buniek súvisia so zvýšením luteinizačného hormónu (LH), čo je známy mechanizmus tvorby tumorov Leydigových buniek u potkanov. V 12-týždňovej klinickej štúdii sa u mužov liečených kanagliflozínom nestimulovaný LH nezvyšoval.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

laktóza
mikrokryštalická celulóza (E460[i])
hydroxypropylcelulóza (E463)
sodná soľ kroskarmelózy (E468)
stearát horečnatý (E572)

Filmotvorný obal

Invokana 100 mg filmom obalené tablety

Polyvinylalkohol (E1203)
oxid titaničitý (E171)

makrogol/PEG 3350 (E1521)
mastenec (E553b)
žltý oxid železitý (E172)

Invokana 300 mg filmom obalené tablety

Polyvinylalkohol E1203
oxid titaničitý (E171)
makrogol/PEG 3350 E1521
mastenec (E553b)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Polyvinylchlorid/aluminium (PVC/Alu) perforovaný blister s jednotlivými dávkami.
Veľkosti balenia 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 a 100 x 1 filmom obalená tableta.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

Invokana 100 mg filmom obalené tablety

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

Invokana 300 mg filmom obalené tablety

EU/1/13/884/005 (10 filmom obalených tabliet)
EU/1/13/884/006 (30 filmom obalených tabliet)

EU/1/13/884/007 (90 filmom obalených tabliet)
EU/1/13/884/008 (100 filmom obalených tabliet)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. novembra 2013
Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. júla 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

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

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

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

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

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

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

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

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

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tableta obsahuje kanagliflozín hemihydrát, čo zodpovedá 100 mg kanagliflozínu.
Jedna tableta obsahuje kanagliflozín hemihydrát, čo zodpovedá 300 mg kanagliflozínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Laktóza.
Pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta
10 x 1 filmom obalená tableta
30 x 1 filmom obalená tableta
90 x 1 filmom obalená tableta
100 x 1 filmom obalená tableta

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútorné použitie.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/884/001 (100 mg – 10 x 1 filmom obalené tablety)
EU/1/13/884/002 (100 mg – 30 x 1 filmom obalené tablety)
EU/1/13/884/003 (100 mg – 90 x 1 filmom obalené tablety)
EU/1/13/884/004 (100 mg – 100 x 1 filmom obalené tablety)
EU/1/13/884/005 (300 mg – 10 x 1 filmom obalené tablety)
EU/1/13/884/006 (300 mg – 30 x 1 filmom obalené tablety)
EU/1/13/884/007 (300 mg – 90 x 1 filmom obalené tablety)
EU/1/13/884/008 (300 mg – 100 x 1 filmom obalené tablety)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

invokana 100 mg
invokana 300 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Invokana 100 mg tablety
Invokana 300 mg tablety
kanagliflozín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

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

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

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

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

1. Čo je Invokana a na čo sa používa

Invokana obsahuje liečivo kanagliflozín, ktoré patrí do skupiny liekov nazývaných „liečivá znižujúce hladinu glukózy v krvi."

Invokana je používaná
- na liečbu dospelých a detí vo veku 10 rokov a starších s cukrovkou 2. typu.

Tento liek zvyšuje množstvo cukru odstráneného z vášho tela močom. To znižuje množstvo cukru vo vašej krvi a môže to pomôcť pri predchádzaní srdcovým chorobám u pacientov s ochorením diabetes mellitus 2. typu (*type 2 diabetes mellitus*, T2DM). Spomaľuje tiež zhoršovanie funkcie obličiek u pacientov s T2DM prostredníctvom mechanizmu, ktorý nesúvisí so znižovaním hladiny cukru v krvi.

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

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

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

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Invokanu

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

Upozornenia a opatrenia
Predtým, ako začnete užívať Invokanu a počas liečby, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:
- ohľadom toho, čo môžete urobiť, aby ste predišli dehydratácii (prejavy dehydratácie si pozrite v časti 4).
- ak máte cukrovku 1. typu, pretože Invokana sa nemá používať na liečbu tohto ochorenia.
- ak zaznamenáte rýchle chudnutie, nevoľnosť alebo vracanie, bolesti brucha, nadmerný smäd, rýchle a hlboké dýchanie, zmätenosť, nezvyčajnú ospalosť alebo únavu, sladkú vôňu vo vašom dychu, sladkú alebo kovovú chuť v ústach alebo iný zápach vášho moču alebo potu, ihneď vyhľadajte lekára alebo choďte do najbližšej nemocnice. Tieto príznaky môžu byť prejavom „diabetickej ketoacidózy“ – zriedkavého, ale závažného, niekedy aj život ohrozujúceho problému, ktorý môžete dostať pri cukrovke z dôvodu zvýšených hladín „ketónových látok“ vo vašom moči alebo v krvi, čo sa zistí pri vyšetreniach. Riziko vzniku diabetickej ketoacidózy môže byť zvýšené pri dlhodobom hladovaní, nadmernom požívaní alkoholu, dehydratácii (strate vody z tela), pri náhlom znížení dávky inzulínu alebo zvýšenej potrebe inzulínu kvôli závažnej operácii alebo pri závažnom ochorení.
- ak máte podstúpiť veľký chirurgický zákrok alebo zákrok, ktorý si vyžaduje dlhodobejšie hladovanie, opýtajte sa svojho lekára, či máte prestať užívať Invokanu, a kedy ju treba znova začať užívať.
- ak máte diabetickú ketoacidózu (komplikácia cukrovky s vysokou hladinou cukru v krvi, náhlou stratou telesnej hmotnosti, žalúdočnou nevoľnosťou alebo vracaním). Invokana sa nemá používať na liečbu tohto ochorenia.
- ak máte závažné problémy s obličkami alebo ste na dialýze.
- ak máte závažné problémy s pečeňou.
- ak ste niekedy mali závažné ochorenie srdca alebo ste mali mozgovú porážku.
- ak užívate lieky na zníženie krvného tlaku (antihypertenzíva) alebo ste niekedy mali nízky krvný tlak (hypotenzia). Viac informácií sa uvádza nižšie v časti „Iné lieky a Invokana“.
- ak ste po amputácii dolnej končatiny.
- Je dôležité pravidelne si kontrolovať vaše nohy a dodržiavať všetky ďalšie rady týkajúce sa starostlivosti o nohu a adekvátnej hydratácie poskytnuté vašim lekárom. Musíte ihneď kontaktovať svojho lekára, ak si všimnete akékoľvek poranenia alebo zmenu farby, alebo ak zaznamenáte citlivosť alebo bolesť v nohách. Niektoré štúdie udávajú, že užívanie kanagliflozínu mohlo prispieť k riziku amputácie dolnej končatiny (najmä amputácie prsta na nohe a strednej časti chodidla).
- Ihneď kontaktujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytne kombinácia príznakov zahŕňajúcich bolesť, citlivosť, začervenanie alebo opuch pohlavných orgánov alebo v oblasti medzi pohlavnými orgánmi a konečníkom spolu s horúčkou alebo celkovým pocitom nevoľnosti. Tieto príznaky môžu byť prejavom zriedkavej, ale závažnej alebo dokonca život ohrozujúcej infekcie, nazývanej nekrotizujúca fasciitída perinea alebo Fournierova gangréna, ktorá ničí tkanivá pod kožou. Fournierova gangréna sa musí ihneď liečiť.
- ak máte prejavy genitálnej kvasinkovej infekcie, ako podráždenie, svrbenie, nezvyčajný výtok alebo zápach.
- ak máte závažnú infekciu obličiek alebo močových ciest s horúčkou. Váš lekár vás môže požiadať, aby ste prestali užívať Invokanu, kým sa nezotavíte.

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

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

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

Deti a dospievajúci
Invokana sa môže používať u detí vo veku 10 rokov a starších. K dispozícii nie sú údaje pre deti mladšie ako 10 rokov. Invokana sa neodporúča deťom mladším ako 10 rokov.

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

Svojmu lekárovi obzvlášť povedzte, ak používate niektorý z nasledujúcich liekov:
- iné antidiabetiká - buď inzulín alebo sulfonylureu (ako glimepirid alebo glipizid) – váš lekár môže znížiť vašu dávku, aby zabránil prílišnému zníženiu hladiny cukru vo vašej krvi (hypoglykémia)
- lieky používané na zníženie tlaku krvi (antihypertenzíva), vrátane diuretík (lieky používané na zníženie vysokých hladín vody v tele, tiež známe ako močopudné lieky), pretože aj tento liek môže znížiť tlak krvi znížením vysokej hladiny vody v tele. Možné znaky straty prílišného množstva tekutín z tela sú uvedené v časti 4.
- ľubovník bodkovaný (rastlinný liek na liečbu depresie)
- karbamazepín, fenytoín alebo fenobarbital (lieky používané na kontrolu záchvatov)
- lítium (liek používaný na liečbu bipolárnej poruchy)
- efavirenz alebo ritonavir (liek používaný na liečbu infekcie HIV)
- rifampicín (antibiotikum používané na liečbu tuberkulózy)
- cholestyramín (liek používaný na zníženie hladiny cholesterolu v krvi). Pozri 3. časť „Užívanie tohto lieku“.
- digoxín alebo digitoxín (liek používaný na niektoré problémy so srdcom). Ak užívate liek Invokana, môže byť potrebné sledovanie hladiny digoxínu alebo digitoxínu vo vašej krvi.
- dabigatran (liek na zriedenie krvi, ktorý znižuje riziko tvorby krvných zrazenín).

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

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

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

Užívanie Invokany s inými liekmi na cukrovku nazývanými sulfonylurea (napríklad glimepirid alebo glipizid) alebo inzulínom môže zvýšiť riziko nízkej hladiny cukru v krvi (hypoglykémia). Príznaky zahŕňajú neostré videnie, brnenie pier, trasenie, potenie, bledosť, zmenu nálady alebo pocit úzkosti alebo zmätenosti. Môže to ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá, jazdiť na bicykli a používať

akékoľvek nástroje alebo stroje. Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás objaví akýkoľvek príznak nízkej hladiny cukru v krvi.

Invokana obsahuje laktózu
Ak vám lekár povedal, že neznášate niektoré druhy cukrov, porozprávajte sa so svojím lekárom ešte pred začiatkom liečby.

Invokana obsahuje sodík
Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Invokanu

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

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

Užívanie tohto lieku
- Tabletu prehltnite celú a zapite vodou.
- Tabletu môžete užiť s jedlom alebo bez jedla. Najlepšie je, ak užijete svoju tabletu pred prvým jedlom dňa.
- Snažte sa tabletu užiť každý deň v rovnakom čase. Pomôže vám to zapamätať si užívanie tablety.
- Ak vám lekár predpísal kanagliflozín spolu s niektorým sekvestrantom žlčových kyselín, ako napríklad cholestyramín (lieky na zníženie cholesterolu), kanagliflozín užívajte minimálne 1 hodinu pred alebo 4 až 6 hodín po užití sekvestrantu žlčových kyselín.

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

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

Ak užijete viac Invokany, ako máte
Ak užijete tohto lieku viac, ako máte, ihneď vyhľadajte svojho lekára alebo choďte do najbližšej nemocnice.

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

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

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

Prestaňte užívať Invokanu a vyhľadajte lekára alebo choďte do najbližšej nemocnice, ak máte niektorý z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov:

Závažné alergické reakcie (zriedkavé, môže postihnúť menej ako 1 z 1 000 ľudí)
Možné prejavy závažnej alergickej reakcie môžu zahŕňať:
- opuch tváre, pier, úst, jazyka alebo hrdla, ktorý môže viesť k ťažkostiam s dýchaním alebo prehĺtaním.

Diabetická ketoacidóza (zriedkavé, môže postihnúť menej ako 1 z 1 000 ľudí)
Prejavmi diabetickej ketoacidózy sú (pozri tiež časť 2):
- zvýšené hladiny „ketónových látok“ vo vašom moči alebo krvi
- rýchle chudnutie
- nevoľnosť alebo vracanie
- bolesť brucha
- nadmerný smäd
- rýchle a hlboké dýchanie
- zmätenosť
- nezvyčajná ospalosť alebo únava
- sladký zápach z úst, sladká či kovová chuť v ústach alebo nezvyčajný zápach vášho moču alebo potu.

Tieto príznaky sa môžu vyskytnúť bez ohľadu na hladinu glukózy v krvi. Diabetická ketoacidóza sa môže vyskytovať častejšie so zhoršujúcou sa funkciou obličiek. Váš lekár môže rozhodnúť o dočasnom alebo trvalom ukončení liečby Invokanou.

Dehydratácia (menej časté, môže postihnúť menej ako 1 zo 100 ľudí)
- strata priveľkého množstva tekutín z vášho tela (dehydratácia). Vyskytuje sa častejšie u starších ľudí (vo veku ≥ 75 rokov), ľudí s ťažkosťami obličiek a u ľudí užívajúcich močopudné lieky (diuretiká).
  Možné príznaky dehydratácie sú:
  - pocit malátnosti alebo závrat
  - strata vedomia (odpadnutie) alebo pocit závratu alebo omdletie, keď sa postavíte
  - veľmi suché alebo lepkavé ústa, pocit veľkého smädu
  - pocit veľkej slabosti alebo únavy
  - vylučovanie malého množstva alebo žiadneho moču
  - rýchly tlkot srdca.

Povedzte svojmu lekárovi, ak máte niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:
Hypoglykémia (veľmi časté, môže postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí)
- nízka hladina cukru v krvi (hypoglykémia) – keď sa tento liek užíva s inzulínom alebo sulfonylureou (napríklad glimepirid alebo glipizid).
  Možné príznaky nízkej hladiny cukru sú:
  - neostré videnie
  - brnenie pier
  - triaška, potenie, bledosť
  - zmena nálady alebo pocit úzkosti alebo zmätenosti.

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

Infekcie močových ciest (časté, môžu postihnúť menej ako 1 z 10 ľudí)
- prejavy závažnej infekcie močových ciest sú napríklad:
  - horúčka alebo zimnica,
  - pocit pálenia pri močení (urinácii),
  - bolesť v chrbte alebo v boku.

Aj keď sa to vyskytuje menej často, ak zbadáte v moči krv, okamžite to oznámte svojmu lekárovi.

Ďalšie vedľajšie účinky:
Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí)
- vaginálna kvasinková infekcia.

Časté (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 ľudí)
- vyrážka alebo začervenanie penisu alebo predkožky (kvasinková infekcia)
- zmeny v močení (vrátane častejšieho močenia alebo väčšieho množstva vylučovaného moču, urgentná potreba močenia, potreba močenia v noci)
- zápcha
- pocit smädu
- nutkanie na vracanie
- krvné testy môžu odhaliť zmeny v hladinách tuku v krvi (cholesterol) a nárast množstva červených krviniek vo vašej krvi (hematokrit).

Menej časté (môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 ľudí)
- vyrážka alebo červená koža, ktorá môže svrbieť a môže obsahovať hrbolčeky, mokvavú tekutinu alebo pľuzgiere
- žihľavka
- krvné testy môžu odhaliť zmeny súvisiace s fungovaním obličiek (zvýšená hladina kreatinínu alebo urey) alebo so zvýšenou hladinou draslíka
- krvné testy môžu odhaliť zvýšenie hladiny fosfátov v krvi
- zlomenina kosti
- zlyhanie obličiek (najmä ako dôsledok úbytku príliš veľkého množstva tekutiny z tela).
- amputácie dolných končatín (najmä prsta na nohe) obzvlásť, ak máte vysoké riziko ochorenia srdca
- fimóza – ťažkosti pri sťahovaní predkožky cez špičku penisu
- kožné reakcie po vystavení slnečnému žiareniu.

Neznáme (z dostupných údajov)
- nekrotizujúca fasciitída perinea alebo Fournierova gangréna, závažná infekcia mäkkých tkanív pohlavných orgánov alebo v oblasti medzi pohlavnými orgánmi a konečníkom.

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Invokanu

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

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

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

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Invokana obsahuje

- Liečivo je kanagliflozín.
  - Jedna tableta obsahuje kanagliflozín hemihydrát zodpovedajúci 100 mg alebo 300 mg kanagliflozínu.

- Ďalšie zložky sú:
  - jadro tablety: laktóza (pozri časť 2 „Invokana obsahuje laktózu“), mikrokryštalická celulóza (E460[i]), hydroxypropylcelulóza (E463), sodná soľ kroskarmelózy (E468) a stearát horečnatý (E572).
  - obal tablety: polyvinylalkohol (E1203), oxid titaničitý (E171), makrogol/PEG 3350 (E1521) a mastenec (E553b). 100 mg tableta obsahuje tiež žltý oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Invokana a obsah balenia

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

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko

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

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

België/Belgique/Belgien
Menarini Benelux NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 721 4545
medical@menarini.be

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България
“Берлин-Хеми/А. Менарини България” ЕООД
Тел.: +359 2 454 0950
bcsofia@berlin-chemie.com

Česká republika
Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o.
Tel: +420 267 199 333
office@berlin-chemie.cz

Danmark
Berlin-Chemie AG
Tlf: +45 78 71 31 21

Deutschland
Berlin-Chemie AG
Tel: +49 (0)30 6707-0

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13
info@menarini.gr

España
Laboratorios Menarini, S.A.
Tel: +34 93 462 88 00
info@menarini.es

France
MENARINI France
Tél: +33 (0)1 45 60 77 20
im@menarini.fr

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
A. Menarini Pharmaceuticals Ireland Ltd
Tel: +353 1 284 6744
medinfo@menarini.ie

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Luxembourg/Luxemburg
Menarini Benelux NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 721 4545
medical@menarini.be

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Menarini Benelux NV/SA
Tel: +32 (0)2 721 4545
medical@menarini.be

Norge
Berlin-Chemie AG
Tlf: +45 78 71 31 21

Österreich
A. Menarini Pharma GmbH
Tel: +43 1 879 95 85-0
office@menarini.at

Polska
Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 566 21 00
biuro@berlin-chemie.com

Portugal
A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A.
Tel: +351 210 935 500
menporfarma@menarini.pt

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika
Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Slovakia s.r.o
Tel: +421 2 544 30 730
slovakia@berlin-chemie.com

Italia
Laboratori Guidotti S.p.A.
Tel: +39 050 971011
contatti@labguidotti.it

Κύπρος
MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13
info@menarini.gr

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Suomi/Finland
Berlin-Chemie/A. Menarini Suomi Oy
Puh/Tel: +358 403 000 760
fi@berlin-chemie.com

Sverige
Berlin-Chemie AG
Tfn: +45 78 71 31 21

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Ďalšie zdroje informácií
Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu.