

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Invokana 100 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 100 mg kanagliflozina v obliki kanagliflozinijevega hemihidrata.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 39,2 mg laktoze.

Invokana 300 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 300 mg kanagliflozina v obliki kanagliflozinijevega hemihidrata.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 117,78 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Invokana 100 mg filmsko obložene tablete

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

Invokana 300 mg filmsko obložene tablete

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

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Invokana je indicirano pri odraslih z neustrezno urejeno sladkorno boleznijo tipa 2 kot dodatno zdravljenje ob ustrezni dieti in telesni dejavnosti:

- kot samostojno zdravilo pri bolnikih, pri katerih uporaba metformina ni primerna zaradi neprenašanja ali kontraindikacij,
- kot dodatno zdravilo z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni.

Za rezultate študij glede na kombinacije zdravil, učinke na urejenost glikemije, kardiovaskularne in ledvične dogodke ter preiskovane populacije glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek kanagliflozina je 100 mg enkrat na dan. Pri bolnikih, ki odmerek 100 mg kanagliflozina enkrat na dan dobro prenašajo, imajo ocenjeno glomerulno filtracijo ≥ 60 ml/min/1,73 m² ali očistek kreatinina ≥ 60 ml/min in potrebujejo boljši nadzor glikemije, se odmerek lahko poveča na 300 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.4). Za priporočeno prilagajanje odmerka glede na ocenjeno glomerulno filtracijo glejte preglednico 1.

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

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

Posebne skupine bolnikov

Starostniki (≥ 65 let)

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

Okvara ledvic

Za zdravljenje diabetične bolezni ledvic kot dodatek k standardni oskrbi (npr. zaviralci ACE ali zaviralci angiotenzinskih receptorjev) je potrebno odmerjanje 100 mg kanagliflozina enkrat na dan (glejte preglednico 1). Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic je učinkovitost kanagliflozina pri urejanju glikemije zmanjšana, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic pa verjetno sploh ni učinkovit, zato je treba razmisliti o uporabi drugih antihiperглиkemičnih zdravil, če bolnik potrebuje dodatno urejanje glikemije. Za priporočeno prilagajanje odmerka glede na ocenjeno glomerulno filtracijo glejte preglednico 1.

Preglednica 1: Priporočila za prilagajanje odmerjanja^a

Ocenjena glomerulna filtracija, eGFR (ml/min/1,73 m ²) ali očistek kreatinina (ml/min)	Skupni dnevni odmerek kanagliflozina
≥ 60	Začnite z odmerkom 100 mg. Pri bolnikih, ki dobro prenašajo odmerek 100 mg in potrebujejo dodaten nadzor glikemije, je mogoče odmerek povečati na 300 mg.
30 do $< 60^b$	Uporabite 100 mg.
$< 30^{b,c}$	Pri bolnikih, ki so že prej jemali zdravilo Invokana, nadaljujte z odmerkom 100 mg. ^d Bolniku ne smete uvesti zdravila Invokana.

^a Glejte poglavja 4.4, 4.8, 5.1 in 5.2.

^b Če bolnik potrebuje dodatno urejanje glikemije, je treba razmisliti o uporabi drugih antihiperглиkemičnih zdravil.

^c z razmerjem albumin/kreatinin v urinu >300 mg/g

^d Z odmerjanjem zdravila nadaljujte, dokler bolnik ne začne z dializnim zdravljenjem oziroma do presaditve ledvic.

Okvara jeter

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

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

Pediatrična populacija

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

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

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

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

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Okvara ledvic

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

Pri bolnikih z ocenjeno glomerulno filtracijo < 60 ml/min/1,73 m² ali z očistkom kreatinina < 60 ml/min so poročali o večji pogostnosti neželenih učinkov, ki so povezani s hipovolemijo (na primer o položajni omotici, ortostatski hipotenziji in hipotenziji), predvsem pri bolnikih, ki so jemali odmerek 300 mg. Pri teh bolnikih so poročali tudi o več dogodkih z zvišano koncentracijo kalija ter o večjem zvišanju koncentracije kreatinina v serumu in dušika sečnine v krvi (BUN – Blood Urea Nitrogen) (glejte poglavje 4.8).

Zato je treba dnevni odmerek kanagliflozina pri bolnikih z ocenjeno glomerulno filtracijo < 60 ml/min/1,73 m² ali očistkom kreatinina < 60 ml/min omejiti na 100 mg (glejte poglavje 4.2).

Ne glede na ocenjeno glomerulno filtracijo pred začetkom zdravljenja se je pri bolnikih, ki so prejeli kanagliflozin, ocenjena glomerulna filtracija sprva hitro zmanjšala, nato pa se je zmanjševanje upočasnilo (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Priporočljivo je spremljanje delovanja ledvic, in sicer:

- pred uvedbo kanagliflozina, nato pa najmanj enkrat na leto (glejte poglavja 4.2, 4.8, 5.1 in 5.2).
- pred uvedbo sočasnega zdravila, ki bi lahko zmanjševalo delovanje ledvic, in nato periodično v nadaljevanju zdravljenja z njim.

Izkušnje s kanagliflozinom obstajajo za zdravljenje diabetične bolezni ledvic (ocenjena glomerulna filtracija ≥ 30 ml/min/1,73 m²) z ali brez albuminurije. Obe skupini bolnikov sta imeli koristi od zdravljenja, je pa korist zdravljenja s kanagliflozinom pri bolnikih z albuminerijo večja.

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

Kanagliflozin zaradi svojega mehanizma delovanja povečuje izločanje glukoze z urinom in tako povzroča osmotsko diurezo, ki lahko zmanjša znotrajžilni volumen in zniža krvni tlak (glejte poglavje 5.1). V nadzorovanih kliničnih študijah s kanagliflozinom so pri uporabi odmerka 300 mg opazili povečano pogostnost neželenih učinkov, povezanih s hipovolemijo (na primer položajne

omotice, ortostatske hipotenzije ali hipotenzije). Pogostnost teh neželenih učinkov je bila največja v prvih treh mesecih (glejte poglavje 4.8).

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

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

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

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

Diabetična ketoacidoza

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci SGLT2, vključno s kanagliflozinom, so poročali o redkih primerih diabetične ketoacidoze (DKA), vključno z življenjsko ogrožajočimi in smrtnimi primeri. Potek bolezni je bil v številnih primerih atipičen, z le zmerno povečano koncentracijo glukoze v krvi, pod 14 mmol/l (250 mg/dl). Ni znano, ali je DKA verjetnejša pri večjih odmerkih kanagliflozina. Kaže, da je tveganje za DKA večje pri bolnikih, ki imajo zmerno do močno zmanjšano ledvično funkcijo in potrebujejo zdravljenje z insulinom.

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

Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na DKA ali že imajo diagnozo DKA, je treba zdravljenje z zdravilom Invokana takoj prekiniti.

Pri bolnikih, ki so hospitalizirani zaradi večjih kirurških posegov ali resnih akutnih bolezni, je treba zdravljenje prekiniti. Pri teh bolnikih se priporoča spremljanje ketonov.

Ravni ketonov je bolj priporočljivo meriti v krvi kot urinu. Zdravljenje z zdravilom Invokana je mogoče ponovno uvesti, ko so vrednosti ketonov normalne in se bolnikovo stanje stabilizira.

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Invokana je treba v bolnikovi anamnezi oceniti dejavnike, ki bi lahko povečali nagnjenost h ketoacidozi.

Diabetična ketoacidoza se lahko po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Invokana pri nekaterih bolnikih podaljša, kar pomeni, da lahko traja dlje kot se pričakuje glede na razpolovni čas kanagliflozina v plazmi (glejte poglavje 5.2). Ob vztrajni DKA so opazili podaljšano glukozurijo. V daljša obdobja DKA so lahko vpleteni dejavniki, neodvisni od kanagliflozina. Pomanjkanje insulina lahko prispeva k podaljšanju diabetične ketoacidoze in ga je treba popraviti, ko je potrjeno.

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

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

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

Amputacije spodnjih okončin

V dolgoročnih kliničnih študijah kanagliflozina pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in z ugotovljeno srčnožilno boleznijo ali s prisotnima najmanj dvema dejavnikoma tveganja za srčnožilno bolezen, je bilo zdravlilo Invokana povezano s povečanim tveganjem za amputacijo spodnje okončine v primerjavi z uporabo placeba (0,63 v primerjavi z 0,34 dogodkov na 100 bolnikov-let), pri čemer je bilo tveganje povečano v glavnem za amputacijo prstov na nogah in dela stopala (glejte poglavje 4.8). V dolgoročni klinični študiji pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično boleznijo ledvic niso opazili razlik glede tveganja za amputacijo spodnje okončine med bolniki, ki so prejeli 100 mg kanagliflozina, in tistimi, ki so prejeli placebo. V tej študiji so upoštevali spodaj opisane previdnostne ukrepe. Osnovnega mehanizma niso ugotovili, zato dejavniki tveganja za amputacije (razen splošnih dejavnikov tveganja) niso znani.

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Invokana je treba upoštevati tiste dejavnike v bolnikovi anamnezi, ki lahko povečajo tveganje za amputacije. Iz previdnosti je treba razmisliti o skrbnem spremljanju bolnikov z večjim tveganjem za dogodke, ki vodijo do amputacije, in opozarjanju bolnikov na pomembnost rutinske preventivne nege stopal in vzdrževanja zadostne hidracije. Pri bolnikih, pri katerih pride do dogodkov, ki vodijo do amputacije, kot so razjede na koži spodnjih okončin, okužba, osteomielitis ali gangrena, bo morda treba razmisliti tudi o ukinitvi zdravljenja z zdravilom Invokana.

Nekrotizirajoči fasciitis presredka (Fournierova gangrena)

Po začetku trženja so poročali o primerih nekrotizirajočega fasciitisa presredka (znan tudi kot Fournierova gangrena) pri bolnikih in bolnicah, ki so jemali zaviralce SGLT2. To je redek, vendar resen zaplet, ki je lahko življenjsko nevaren ter zahteva nujen kirurški poseg in zdravljenje z antibiotiki.

Bolnikom s simptomi, ki vključujejo bolečino, eritem ali otekanje v genitalnem predelu ali predelu presredka, skupaj s povišano telesno temperaturo in slabim počutjem, je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč. Zavedajte se, da se pred nekrotizirajočim fasciitisom lahko pojavi urogenitalna infekcija ali perinealni absces. Če obstaja sum na Fournierovo gangreno, je treba zdravlilo Invokana ukiniti in uvesti takojšnje zdravljenje (vključno z antibiotiki in kirurško odstranitvijo prizadetega tkiva).

Povečan hematokrit

Pri zdravljenju s kanagliflozinom so opazili povečan hematokrit (glejte poglavje 4.8), zato je treba bolnike s predhodno povečanim hematokritom skrbno spremljati.

Starostniki (> 65 let)

Pri starostnikih je tveganje za hipovolemijo lahko večje, večja je tudi možnost, da jemljejo diuretike in da imajo zmanjšano delovanje ledvic. Pri bolnikih, ki so stari ≥ 75 let, so poročali o večji pogostnosti neželenih učinkov, ki so povezani s hipovolemijo (na primer o položajni omotici, ortostatski hipotenziji in hipotenziji). Poleg tega so pri teh bolnikih poročali tudi o večjem zmanjšanju ocenjene glomerulne filtracije (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Genitalne glivične okužbe

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

Okužbe sečil

V obdobju trženja so pri bolnikih, zdravljenih s kanagliflozinom, poročali o zapletenih okužbah sečil, vključno s pielonefritisom in urosepso, ki so pogosto vodile v prekinitivno zdravljenje. Pri bolnikih z zapletenimi okužbami sečil je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja s kanagliflozinom.

Srčno popuščanje

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

Laboratorijske preiskave urina

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

Laktozna intoleranca

Tablete vsebujejo laktozo.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamične interakcije

Diuretiki

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

Insulin in spodbujevalci izločanja insulina

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

Farmakokinetična medsebojna delovanja z drugimi učinkovinami

Vpliv drugih učinkovin na kanagliflozin

Metabolizem kanagliflozina poteka predvsem s konjugacijo v glukuronide s posredovanjem UDP glukuronozil transferaze 1A9 (UGT1A9) in 2B4 (UGT2B4). Kanagliflozin se prenaša vezan na P-glikoprotein (P-gp) in membranski transporterski protein (ABCG2 oz. BCRP - Breast Cancer Resistance Protein).

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

Če je sočasna uporaba induktorjev encimov UGT in transportnih proteinov s kanagliflozinom neizogibna, je za presojo odziva na kanagliflozin smiselno spremljati urejenost glikemije. Če je sočasna uporaba induktorjev encimov UGT s kanagliflozinom neizogibna je treba razmisliti o povečanju odmerka na 300 mg enkrat na dan, če bolnik trenutno dobro prenaša zdravljenje s kanagliflozinom v odmerku 100 mg enkrat na dan, ima ocenjeno glomerulno filtracijo ≥ 60 ml/min/1,73 m² ali očistek kreatinina ≥ 60 ml/min in potrebuje dodaten nadzor nad glikemijo. Pri bolnikih z ocenjeno glomerulno filtracijo 45 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m² ali očistkom kreatinina 45 ml/min do < 60 ml/min, ki jemljejo kanagliflozin 100 mg in sočasno induktorje encimov UGT in potrebujejo dodaten nadzor nad glikemijo, je treba razmisliti o drugem antihiperглиkemičnem zdravljenju (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

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

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

Vpliv kanagliflozina na druge učinkovine

Digoksin

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

Litij

Sočasna uporaba zaviralca SGLT2 in litija lahko zmanjša koncentracijo litija v serumu. Med zdravljenjem s kanagliflozinom pogosteje spremljajte koncentracijo litija v serumu, zlasti med uvedbo zdravljenja in ob spremembi odmerka.

Dabigatran

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

Simvastatin

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

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

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

Vpliv zdravila na rezultate laboratorijskih testov

Preiskava 1,5-AG

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Kanagliflozin nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Kljub temu je treba bolnike opozoriti na tveganje za hipoglikemijo, kadar prejemajo kanagliflozin kot

dodatno zdravilo poleg insulina ali sekretagoga insulina, in na povečano tveganje za neželene učinke, ki so povezani s hipovolemijo, na primer za položajno omotico (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnosti zdravila

Varnost uporabe kanagliflozina so ocenjevali v 15 dvojno slepih nadzorovanih kliničnih študijah faze III in faze IV pri 22.645 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, med katerimi je 13.278 bolnikov prejelo kanagliflozin, 9.367 pa primerjalno zdravilo. Skupno so v dveh študijah s poudarkom na kardiovaskularnih dogodkih zdravili 10.134 bolnikov s povprečnim trajanjem izpostavljenosti 149 tednov (v študiji CANVAS v povprečju 223 tednov, v študiji CANVAS-R pa 94 tednov), 8.114 bolnikov so zdravili v 12 dvojno slepih nadzorovanih kliničnih študijah faze III in faze IV s povprečnim trajanjem izpostavljenosti 49 tednov. V študiji s poudarkom na ledvičnih izidih je bilo pri skupno 4.397 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično boleznijo ledvic povprečno trajanje izpostavljenosti zdravilu 115 tednov.

Do primarne ocene varnosti in prenosljivosti zdravila so prišli z analizo združenih podatkov (N = 2.313) iz štirih 26-tedenskih s placebom nadzorovanih kliničnih študij (z monoterapijo oziroma z dodajanjem zdravila bodisi metforminu, kombinaciji metformina in sulfonilsečnine ali kombinaciji metformina in pioglitazona). Neželeni učinki, o katerih so med zdravljenjem najbolj pogosto poročali, so bili hipoglikemija pri kombinaciji z insulinom ali s sulfonilsečnino, vulvovaginalna kandidoza, okužba sečil in poliurija ali polakisurija (torej pogosto uriniranje). Neželeni učinki, zaradi katerih so prekinili zdravljenje pri $\geq 0,5\%$ vseh bolnikov, ki so v študijah prejeli kanagliflozin, so bili vulvovaginalna kandidoza (0,7% bolnic) in balanitis oziroma balanopostitis (0,5% bolnikov moškega spola). Za ugotavljanje neželenih učinkov so izvedli dodatno analizo podatkov o varnosti zdravila (vključno s podatki pri dolgotrajni uporabi) v kateri so ocenili neželene učinke, poročane v celotnem programu študij s kanagliflozinom (s placebom in aktivno nadzorovanih študij) (preglednica 2) (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Podatki o neželenih učinkih v preglednici 2 izhajajo iz zgoraj opisane analize združenih podatkov s placebom in aktivno nadzorovanih študij. V preglednico so vključeni tudi podatki o neželenih učinkih s celega sveta, poročanih v obdobju trženja zdravila. Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti in po organskih sistemih. Kategorije pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2: Preglednica neželenih učinkov (po klasifikaciji MedDRA) iz s placebom^e in aktivno nadzorovanih študij^c in neželenih učinkov poročanih v obdobju trženja zdravila

Organski sistem Pogostnost	neželen učinek
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	
zelo pogosti	vulvovaginalna kandidoza ^{b,j}
pogosti	balanitis ali balanopostitis ^{b,k} , okužba sečil ^c (v obdobju trženja zdravila so poročali o pielonefritisu in urosepsi)
neznana	nekrotizirajoči fasciitis presredka (Fournierova gangrena) ^d
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
redki	anafilaktična reakcija

<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
zelo pogosti	hipoglikemija pri uporabi v kombinaciji z insulinom ali sulfonilsečnino ^c
občasni	dehidracija ^a
redki	diabetična ketoacidoza ^{b, h}
<i>Bolezni živčevja</i>	
občasni	položajna omotica ^a , sinkopa ^a
<i>Žilne bolezni</i>	
občasni	hipotenzija ^a , ortostatska hipotenzija ^a
<i>Bolezni prebavil</i>	
pogosti	obstipacija, žeja ^f , navzea
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
občasni	fotosenzitivnost, izpuščaj ^g , urtikarija
redki	angioedem
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
občasni	zlom kosti ^h
<i>Bolezni sečil</i>	
pogosti	poliurija ali polakisurija ⁱ
občasni	levična odpoved (predvsem zaradi izgube tekočine)
<i>Preiskave</i>	
pogosti	dislipidemija ^l , povečan hematokrit ^{b, m}
občasni	povečana koncentracija kreatinina v krvi ^{b, n} , povečana koncentracija sečnine v krvi ^{b, o} , povečana koncentracija kalija v krvi ^{b, p} , povečana koncentracija fosfata v krvi ^q
<i>Kirurški in drugi medicinski posegi</i>	
občasni	amputacije spodnjih okončin (v glavnem prstov na nogah in dela stopala), predvsem pri bolnikih z večjim tveganjem za srčne bolezni ^b

^a V povezavi s hipovolemijo; glejte poglavje 4.4 in opis neželenega učinka spodaj.

^b Glejte poglavje 4.4 in opis neželenega učinka spodaj.

^c Glejte opis neželenega učinka spodaj.

^d Glejte poglavje 4.4.

^e Profili varnostnih podatkov iz posameznih ključnih študij (vključno s študijami z bolniki z zmerno okvaro ledvic, s starejšimi bolniki [starih od ≥ 50 do ≤ 80 let]; bolnikih s povečanim tveganjem za kardiovaskularne in ledvične bolezni) so se večinoma ujemali z neželenimi učinki, ki so navedeni v tej preglednici.

^f Izraz žeja vključuje žejo, suha usta in polidipsijo.

^g Izraz izpuščaj vključuje eritematozni izpuščaj, generaliziran izpuščaj, makulozen izpuščaj, makulopapularen izpuščaj, papulozen izpuščaj, srbeč izpuščaj, pustulozen izpuščaj in vezikulozen izpuščaj.

^h V povezavi z zlomom kosti, glejte opis neželenega učinka spodaj.

ⁱ Izraza poliurija in polakisurija vključujeta poliurijo, polakisurijo, nenadno močno nujo po uriniranju (urgenco), nikturijo in povečano količino izločenega urina.

^j Izraz vulvovaginalna kandidoza vključuje vulvovaginalno kandidozo, vulvovaginalno glivično okužbo, vulvovaginitis, okužbo nožnice, vulvitis in genitalno glivično okužbo.

^k Izraza balanitis in balanopostitis vključujeta balanitis, balanopostitis, kandidozni balanitis in genitalno glivično okužbo.

^l Povprečni odstotek povečanja glede na začetno vrednost za 100 mg kanagliflozina in 300 mg kanagliflozina v primerjavi s placebom je bil za celokupni holesterol 3,4% in 5,2% v primerjavi z 0,9%; HDL-holesterol 9,4% in 10,3% v primerjavi s 4,0%; LDL-holesterol 5,7% in 9,3% v primerjavi z 1,3%; ne-HDL-holesterol 2,2% in 4,4% v primerjavi z 0,7%; trigliceride 2,4% in 0,0% v primerjavi z 7,6%.

^m Povprečna sprememba hematokrita glede na začetno vrednost je bila 2,4% za 100 mg kanagliflozina in 2,5% za 300 mg kanagliflozina v primerjavi z 0,0% za placebo.

- ⁿ Povprečni odstotek spremembe glede na začetno vrednost kreatinina je bil 2,8% za 100 mg kanagliflozina in 4,0% za 300 mg kanagliflozina v primerjavi z 1,5% za placebo.
- ^o Povprečni odstotek spremembe koncentracije dušika iz sečnine v krvi (BUN) glede na začetno vrednost je bil 17,1% za 100 mg kanagliflozina in 18,0% za 300 mg kanagliflozina v primerjavi z 2,7% za placebo.
- ^p Povprečni odstotek spremembe koncentracije kalija v krvi je bil 0,5% za 100 mg kanagliflozina in 1,0% za 300 mg kanagliflozina v primerjavi z 0,6% za placebo.
- ^q V primerjavi s placebom je bil povprečni odstotek spremembe koncentracije fosfata v serumu, glede na začetno vrednost 3,6% za 100 mg kanagliflozina in 5,1% za 300 mg kanagliflozina.

Opis izbranih neželenih učinkov

Diabetična ketoacidoza

V dolgoročni študiji ledvičnih izidov pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično boleznijo ledvic je bila incidenčna stopnja dogodkov, opredeljenih kot diabetična ketoacidoza, pri uporabi kanagliflozina 100 mg 0,21 (0,5%, 12/2.200) na 100 bolnikov-let spremljanja, pri uporabi placeba pa 0,03 (0,1%, 2/2.197) na 100 bolnikov-let spremljanja. Od 14 bolnikov z diabetično ketoacidozo jih je imelo 8 (7 jih je prejelo kanagliflozin 100 mg, 1 pa placebo) ocenjeno glomerulno filtracijo pred začetkom zdravljenja od 30 do < 45 ml/min/1,73 m² (glejte poglavje 4.4).

Amputacija spodnje okončine

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in z ugotovljeno srčnožilno boleznijo ali s prisotnima najmanj dvema dejavnikoma tveganja za srčnožilno bolezen je bila uporaba kanagliflozina povezana s povečanim tveganjem za amputacijo spodnje okončine, kar so opazili v integriranem programu CANVAS (Integrated CANVAS Program), ki je obsegal študiji CANVAS in CANVAS-R, dve veliki dolgotrajni, randomizirani, s placebom nadzorovani študiji, v katerih so ocenjevali 10.134 bolnikov. Razlike so se pojavile že po prvih 26 tednih zdravljenja. Bolnike v študijah CANVAS in CANVAS-R so v povprečju spremljali 5,7 oziroma 2,1 let. Ne glede na zdravljenje s kanagliflozinom ali placebom je bilo tveganje za amputacijo največje pri bolnikih, ki so imeli ob izhodišču anamnezo predhodne amputacije, bolezni perifernega žilja in nevropatijo. Tveganje za amputacijo spodnje okončine ni bilo odvisno od velikosti odmerka. Z amputacijami povezani rezultati v integriranem programu CANVAS so prikazani v preglednici 3.

V študiji CREDENCE, dolgoročni študiji ledvičnih izidov pri 4.397 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično boleznijo ledvic, ni bilo razlik glede tveganja za amputacijo spodnje okončine med bolniki, ki so prejeli 100 mg kanagliflozina, in tistimi, ki so prejeli placebo (1,2 v primerjavi z 1,1 dogodka na 100 bolnikov-let [razmerje ogroženosti, HR: 1,11; 95-odstotni IZ 0,79, 1,56]) (glejte poglavje 4.4). V drugih študijah sladkorne bolezni tipa 2 s kanagliflozinom, v katere je bilo vključenih 8.114 bolnikov iz splošne populacije bolnikov s sladkorno boleznijo, niso opazili nobene razlike v tveganju za amputacijo spodnje okončine v primerjavi s kontrolnimi skupinami.

Preglednica 3: Združena analiza podatkov o amputacijah v študijah CANVAS in CANVAS-R

	placebo N = 4344	kanagliflozin N = 5790
celokupno število preiskovancev z dogodki, n (%)	47 (1,1)	140 (2,4)
incidenčna stopnja (na 100 bolnikov-let)	0,34	0,63
razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ) za primerjavo s placebom		1,97 (1,41, 2,75)
manjša amputacija, n (%)*	34/47 (72,3)	99/140 (70,7)
večja amputacija, n (%)†	13/47 (27,7)	41/140 (29,3)

Opomba: Incidenca temelji na številu bolnikov z najmanj eno amputacijo in ne na celotnem številu amputacij. Trajanje spremljanja bolnika je računano od 1. dne v študiji do datuma prve amputacije. Nekateri bolniki so imeli več kot eno amputacijo. Odstotek manjših in večjih amputacij temelji na največji ravni amputacije pri posameznem bolniku.

* amputacija prstov in dela stopala

† disartikulacija gležnja in podkolenska ter nadkolenska amputacija

V obeh zdravljenih skupinah v okviru programa CANVAS je šlo pri bolnikih, ki so imeli amputacijo, najpogosteje za amputacijo prstov na nogi ali dela stopala (71%) (preglednica 3). Več amputacij pri enem bolniku (v nekaterih primerih odstranitev obeh spodnjih okončin) so opazili le redko in v podobnih deležih pri obeh zdravljenih skupinah.

V obeh zdravljenih skupinah so bili najpogostejši dogodki, ki so povezani s potrebo po amputaciji, okužbe spodnjih okončin, diabetične razjede stopala, periferna arterijska bolezen in gangrena (glejte poglavje 4.4).

Neželeni učinki, povezani s hipovolemijo

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

V eni od posebnih dolgotrajnih študij kardiovaskularnih učinkov (v študiji CANVAS), v katero so bili vključeni večinoma starejši bolniki z večjo pogostnostjo zapletov sladkorne bolezni, je bila incidenčna stopnja neželenih učinkov, povezanih s hipovolemijo, 2,3 pri uporabi 100 mg kanagliflozina, 2,9 pri uporabi 300 mg kanagliflozina in 1,9 pri uporabi placeba v enoti število dogodkov na 100 bolnikov-let.

Za oceno dejavnikov tveganja za navedene neželene učinke so izvedli večjo analizo združenih podatkov bolnikov (n = 12.441) iz 13 nadzorovanih študij faze III in faze IV z obema odmerkoma kanagliflozina. Rezultati te združene analize so pokazali večinoma večjo pogostnost teh neželenih učinkov pri bolnikih, ki so jemali diuretike Henleyeve zanke, pri bolnikih z izhodiščno vrednostjo ocenjene glomerulne filtracije od 30 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m² in pri bolnikih, ki so bili stari ≥ 75 let. Pri bolnikih, ki so jemali diuretike Henleyeve zanke, je bila incidenčna stopnja teh neželenih učinkov 5,0 pri uporabi 100 mg kanagliflozina in 5,7 pri uporabi 300 mg kanagliflozina v primerjavi s 4,1 dogodka na 100 bolnikov-let izpostavljenosti v kontrolni skupini. Pri bolnikih z izhodiščno vrednostjo ocenjene glomerulne filtracije od 30 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m² je bila incidenčna stopnja teh neželenih učinkov 5,2 pri uporabi 100 mg kanagliflozina in 5,4 pri uporabi 300 mg kanagliflozina v primerjavi s 3,1 dogodka na 100 bolnikov-let izpostavljenosti v kontrolni skupini. Pri bolnikih, ki so bili stari ≥ 75 let, je bila incidenčna stopnja teh neželenih učinkov 5,3 pri uporabi 100 mg kanagliflozina in 6,1 pri uporabi 300 mg kanagliflozina v primerjavi z 2,4 dogodka na 100 bolnikov-let izpostavljenosti v kontrolni skupini (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

V dolgoročni študiji ledvičnih izidov pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično boleznijo ledvic je bila incidenčna stopnja dogodkov, povezanih s hipovolemijo pri uporabi kanagliflozina 100 mg 2,84 dogodka na 100 bolnikov-let, pri uporabi placeba pa 2,35 dogodka na 100 bolnikov-let. Incidenčna stopnja se je povečevala z zmanjševanjem ocenjene glomerulne filtracije (eGFR). Pri bolnikih z eGFR od 30 do <45 ml/min/1,73 m² je bila incidenčna stopnja hipovolemije večja v skupini s kanagliflozinom (4,91 dogodka na 100 bolnikov-let) kot v skupini s placebom (2,60 dogodka na 100 bolnikov-let), medtem ko sta bili v podskupinah z eGFR od ≥45 do <60 ml/min/1,73 m² oziroma z eGFR od 60 do <90 ml/min/1,73 m² incidenčni stopnji med različno zdravljenima skupinama bolnikov podobni.

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

Hipoglikemija in dodajanje zdravila insulinu ali spodbujevalcu izločanja insulina

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

Genitalne glivične okužbe

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

Kandidozni balanitis oziroma balanopostitis sta se med bolniki moškega spola pojavljala z incidenčno stopnjo 2,98 oziroma 0,79 dogodkov na 100 bolnikov-let pri uporabi kanagliflozina oziroma placeba. Med bolniki, ki so jemali kanagliflozin, je pri 2,4 % prišlo do več kot ene okužbe. Do prekinitve zdravljenja s kanagliflozinom zaradi kandidoznega balanitisa ali balanopostitisa je pri bolnikih moškega spola prišlo pri 0,37 dogodkih na 100 bolnikov-let. O fimozni so poročali s stopnjo pogostnosti 0,39 oziroma 0,07 dogodkov na 100 bolnikov-let pri uporabi kanagliflozina oziroma placeba. Cirkumcizijo so izvedli s stopnjo pogostnosti 0,31 oziroma 0,09 dogodkov na 100 bolnikov-let pri uporabi kanagliflozina oziroma placeba (glejte poglavje 4.4).

Okužbe sečil

V kliničnih študijah so o okužbah sečil pogosteje poročali pri bolnikih, ki so prejeli 100 mg oziroma 300 mg kanagliflozina (5,9% oziroma 4,3%) v primerjavi s 4,0% pri tistih, ki so prejeli placebo. Večina okužb je bila blagih do zmernih, pogostnost resnih neželenih učinkov pri tem ni bila povečana. V teh študijah so se bolniki odzvali na običajno zdravljenje in nadaljevali zdravljenje s kanagliflozinom.

Vendar pa so v obdobju trženja pri bolnikih, zdravljenih s kanagliflozinom, poročali o zapletenih okužbah sečil, vključno s pielonefritisom in urosepso, ki so pogosto vodile v prekinitve zdravljenja.

Zlom kosti

V študiji srčnožilnih učinkov (študiji CANVAS) pri 4.327 zdravljenih preiskovancih z ugotovljeno srčnožilno boleznijo ali s prisotnima najmanj dvema dejavnikoma tveganja zanjo je bila incidenčna stopnja vseh domnevnih zlomov kosti 1,6 oziroma 1,8 na 100 bolnikov-let spremljanja pri bolnikih, ki so jemali 100 mg ali 300 mg kanagliflozina, in 1,1 pri bolnikih, ki so jemali placebo. Do razlik v pojavnosti zlomov kosti je prihajalo v prvih 26 tednih zdravljenja.

V dveh drugih dolgotrajnih študijah in v študijah, ki so jih izvajali v splošni populaciji bolnikov s sladkorno boleznijo, pri uporabi kanagliflozina niso opazili razlik v tveganju za zlom kosti v primerjavi s kontrolno skupino. V drugi študiji srčnožilnih učinkov (študiji CANVAS-R) pri 5.807 zdravljenih preiskovancih z ugotovljeno srčnožilno boleznijo ali s prisotnima najmanj dvema dejavnikoma tveganja zanjo je bila incidenčna stopnja vseh domnevnih zlomov kosti 1,1 oziroma 1,3 na 100 bolnikov-let spremljanja pri bolnikih, ki so jemali kanagliflozin oziroma placebo.

V dolgotrajni študiji ledvičnih izidov pri 4.397 zdravljenih preiskovancih s sladkorno boleznijo in diabetično boleznijo ledvic je bila incidenčna stopnja vseh domnevnih zlomov kosti 1,2 dogodka na 100 bolnikov-let spremljanja tako pri uporabi kanagliflozina 100 mg kot pri uporabi placeba. V drugih študijah sladkorne bolezni tipa 2 s kanagliflozinom, v katere je bilo vključenih 7.729 bolnikov iz splošne populacije bolnikov s sladkorno boleznijo in v katerih so opazovali domnevne zlome kosti, je bila incidenčna stopnja vseh domnevnih zlomov kosti 1,2 oziroma 1,1 na 100 bolnikov-let spremljanja pri bolnikih, ki so jemali kanagliflozin oziroma placebo. Po 104 tednih zdravljenja ni bilo negativnega vpliva kanagliflozina na kostno gostoto.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki (≥ 65 let)

V združeni analizi podatkov iz 13 s placebom in z učinkovino nadzorovanih študij je bil varnostni profil kanagliflozina pri starejših bolnikih večinoma enak kot pri mlajših bolnikih. Pri bolnikih, starih ≥ 75 let, so opazili večjo pogostnost neželenih učinkov, povezanih s hipovolemijo (kot so položajna omotica, ortostatska hipotenzija in hipotenzija). Incidenčne stopnje teh neželenih učinkov so bile 5,3, 6,1 oziroma 2,4 na 100 bolnikov-let izpostavljenosti pri 100 mg kanagliflozina enkrat na dan, pri 300 mg kanagliflozina enkrat na dan oziroma v kontrolni skupini. Zmanjšanje ocenjene glomerulne filtracije (eGFR) je bilo -3,4 oziroma -4,7 ml/min/1,73 m² pri uporabi kanagliflozina v odmerku 100 mg oziroma 300 mg v primerjavi s kontrolno skupino (-4,2 ml/min/1,73 m²). Povprečne izhodiščne vrednosti eGFR so bile 62,5, 64,7 in 63,5 ml/min/1,73 m² v skupinah s kanagliflozinom 100 mg, s kanagliflozinom 300 mg oziroma v kontrolni skupini (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Okvara ledvic pri bolnikih z neustrezno urejeno sladkorno boleznijo tipa 2

Pri bolnikih z izhodiščno vrednostjo ocenjene glomerulne filtracije < 60 ml/min/1,73 m² so opazili večjo pogostnost neželenih učinkov, povezanih s hipovolemijo (kot so položajna omotica, ortostatska hipotenzija in hipotenzija), in sicer z incidenčnimi stopnjami 5,3 pri 100 mg kanagliflozina in 5,1 pri 300 mg kanagliflozina ter 3,1 dogodkov na 100 bolnikov-let izpostavljenosti pri placebu (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Skupna incidenčna stopnja zvišanih koncentracij kalija v serumu je bila večja pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic, in sicer so bile incidenčne stopnje 4,9 pri 100 mg kanagliflozina in 6,1 pri 300 mg kanagliflozina ter 5,4 dogodkov na 100 bolnikov-let izpostavljenosti pri placebu. Zvišanja so bila večinoma prehodna, specifično zdravljenje ni bilo potrebno.

Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic so pri uporabi obeh odmerkov kanagliflozina opazili zvišanje koncentracije kreatinina v serumu za 9,2 μ mol/l in zvišanje koncentracije dušika sečnine v krvi za približno 1,0 mmol/l.

Incidenčne stopnje pri bolnikih z večjim zmanjšanjem ocenjene glomerulne filtracije ($> 30\%$) kadarkoli v času zdravljenja so bile 7,3 oziroma 8,1 pri uporabi 100 mg oziroma 300 mg kanagliflozina ter 6,5 dogodkov na 100 bolnikov-let izpostavljenosti pri uporabi placeba. Pri zadnji meritvi po izhodiščni so bile incidenčne stopnje takega znižanja 3,3 oziroma 2,7 pri bolnikih, ki so uporabljali 100 mg oziroma 300 mg kanagliflozina, ter 3,7 dogodkov na 100 bolnikov-let izpostavljenosti pri bolnikih, ki so prejeli placebo (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, zdravljenih s kanagliflozinom, je prišlo do začetnega znižanja povprečne vrednosti eGFR ne glede na izhodiščno vrednost eGFR. V nadaljevanju zdravljenja je ostala eGFR enaka oziroma se je povečala. Povprečna vrednost eGFR se je po prekinitvi zdravljenja vrnila na izhodiščno, kar kaže, da hemodinamske spremembe lahko vplivajo na navedene spremembe ledvične funkcije.

Okvara ledvic pri bolnikih z diabetično boleznijo ledvic pri sladkorni bolezni tipa 2

V dolgotrajni študiji ledvičnih izidov pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično boleznijo ledvic je do dogodkov, povezanih z ledvicami, prišlo pogosto v obeh skupinah, vendar so bili v skupini s kanagliflozinom ti dogodki manj pogosti (5,71 dogodka na 100 bolnikov-let) kot v skupini s placebom (7,91 dogodka na 100 bolnikov-let). Tudi resnih in močno izraženih dogodkov v povezavi z ledvicami je bilo v skupini s kanagliflozinom manj kot v skupini s placebom. Incidenčna stopnja

dogodkov v povezavi z ledvicami je bila v skupini s kanagliflozinom manjša kot v skupini s placebom v vseh treh podskupinah (slojih) glede na eGFR, pri čemer so največjo incidenčno stopnjo dogodkov, povezanih z ledvicami, opažali v podskupini z eGFR od 30 do <45 ml/min/1,73 m² (9,47 pri uporabi kanagliflozina v primerjavi z 12,80 dogodkov na 100 bolnikov-let pri uporabi placeba).

V dolgotrajni študiji ledvičnih izidov niso opazili razlik v koncentraciji kalija v serumu, povečanega obsega neželenih dogodkov s hiperkaliemijo ali absolutnega (> 6,5 mEq/l) oziroma relativnega zvišanja (zvišanja nad zgornjo mejo normalnih vrednosti in > 15-odstotnega zvišanja od izhodiščne vrednosti) koncentracije kalija v serumu v skupini s kanagliflozinom 100 mg v primerjavi z uporabo placeba.

Na splošno med študijskima skupinama ni bilo nesorazmerij glede nenormalnih vrednosti fosfatov, in sicer niti v okviru celotnih skupin niti po kategorijah eGFR (od 45 do < 60 ml/min/1,73 m² oziroma od 30 do < 45 ml/min/1,73 m² [z očiščeno kreatinina od 45 do < 60 ml/min oziroma od 30 do < 45 ml/min]).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

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

Zdravljenje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje diabetesa, antidiabetiki, brez insulinov. Oznaka ATC: A10BK02.

Mehanizem delovanja

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

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

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

Kanagliflozin z zaviranjem od SGLT2 odvisne reabsorpcije glukoze in natrija poveča dotok natrija v distalni tubul in s tem okrepi učinek tubuloglomerulne povratne zveze, ki je povezana z zmanjšanjem intraglomerularnega tlaka in zmanjšanjem hiperfiltracije v kliničnih študijah in predkliničnih modelih sladkorne bolezni.

Farmakodinamični učinki

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

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

Klinična učinkovitost in varnost

Izboljševanje urejenosti glikemije in zmanjševanje obolevnosti ter mortalnosti zaradi kardiovaskularnih in ledvičnih bolezni sta bistvena elementa zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2.

Učinkovitost pri urejanju glikemije in varnost

V desetih dvojno slepih, nadzorovanih kliničnih študijah učinkovitosti in varnosti, ki so jih izvedli za oceno učinka zdravila Invokana na urejanje glikemije, je skupno sodelovalo 10.501 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2. Pripadnost različnim rasam je bila naslednja: 72% bolnikov je bilo bele rase, 16% azijske rase, 5% črne rase, 8% je bilo pripadnikov drugih etničnih skupin. Sedemnajst odstotkov (17%) bolnikov je bilo Latinoameričanov. Osemindeset odstotkov (58%) bolnikov je bilo moškega spola. Povprečna starost vseh bolnikov je bila 59,5 let (od 21 do 96 let), pri čemer je bilo 3.135 bolnikov starih najmanj 65 let, 513 bolnikov pa najmanj 75 let. 58% bolnikov je imelo indeks telesne mase (ITM) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. V kliničnem razvojnem programu so preiskovali 1.085 bolnikov z izhodiščno vrednostjo ocenjene glomerulne filtracije od $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ do $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

S placebo nadzorovane študije

Kanagliflozin so preučevali v monoterapiji, kot dvotirno zdravljenje skupaj z metforminom oziroma s sulfonilsečnino, kot trotirno zdravljenje z metforminom in s sulfonilsečnino oziroma z metforminom in s pioglitazonom ter kot dodatno zdravilo pri zdravljenju z insulinom (preglednica 4). Rezultati pri uporabi kanagliflozina v primerjavi z uporabo placeba so bili večinoma klinično pomembni in statistično značilni ($p < 0,001$) pri urejanju glikemije, vključno z urejanjem odstotka HbA_{1c}, z odstotkom bolnikov, ki so dosegli raven HbA_{1c} < 7%, s spremembo koncentracije glukoze na tešče od izhodiščne vrednosti in spremembo koncentracije glukoze v plazmi 2 uri po obroku. Poleg tega so pri bolnikih opazili zmanjšanje telesne mase in znižanje sistoličnega krvnega tlaka v primerjavi z uporabo placeba.

Kanagliflozin so preučevali tudi v okviru trotirnega zdravljenja z metforminom in sitagliptinom, s titriranjem odmerka. Začeli so s 100 mg odmerkom in ga pri bolnikih, ki so potrebovali dodaten nadzor glikemije, imeli primerno glomerulno filtracijo in dobro prenašali 100 mg odmerek kanagliflozina, titrirali do 300 mg v začetku 6. tedna (Preglednica 4). Rezultati pri odmerjanju kanagliflozina s titriranjem v primerjavi s placebo so bili klinično pomembni in statistično značilni ($p < 0,001$) pri urejanju glikemije, vključno z urejanjem HbA_{1c} in glukoze na tešče od izhodiščne vrednosti ter statistično značilno boljši ($p < 0,001$) v odstotku bolnikov, ki so dosegli raven HbA_{1c} < 7%. Poleg tega so pri bolnikih opazili zmanjšanje telesne mase in znižanje sistoličnega krvnega tlaka v primerjavi s placebo.

Preglednica 4: Rezultati učinkovitosti iz s placebo nadzorovanih kliničnih študij^a

Monoterapija (26 tednov)			
	kanagliflozin		placebo (n = 192)
	100 mg (n = 195)	300 mg (n = 197)	
HbA_{1c} (%)			
izhodiščna (povprečna) vrednost	8,06	8,01	7,97
sprememba od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-0,77	-1,03	0,14
razlika v primerjavi s placebo (prilagojena povprečna vrednost) (95-odstotni IZ)	-0,91 ^b (-1,09; -0,73)	-1,16 ^b (-1,34; -0,98)	N/A ^c
bolniki (%), ki so dosegli raven HbA_{1c} < 7%	44,5 ^b	62,4 ^b	20,6
telesna masa			
izhodiščna (povprečna) vrednost v kg	85,9	86,9	87,5
% spremembe od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-2,8	-3,9	-0,6
razlika v primerjavi s placebo (prilagojena povprečna vrednost) (95-odstotni IZ)	-2,2 ^b (-2,9; -1,6)	-3,3 ^b (-4,0; -2,6)	N/A ^c
Dvotirno zdravljenje z metforminom (26 weeks)			
	kanagliflozin + metformin		placebo + metformin (n = 183)
	100 mg (n = 368)	300 mg (n = 367)	
HbA_{1c} (%)			
izhodiščna (povprečna) vrednost	7,94	7,95	7,96
sprememba od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-0,79	-0,94	-0,17
razlika v primerjavi s placebo (prilagojena povprečna vrednost) (95-odstotni IZ)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c

bolniki (%), ki so dosegli raven HbA_{1c} < 7%	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
telesna masa			
izhodiščna (povprečna) vrednost v kg	88,7	85,4	86,7
% spremembe od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-3,7	-4,2	-1,2
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (95-odstotni IZ)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Trotirno zdravljenje z metforminom in s sulfonilsečnino (26 tednov)			
	kanagliflozin + metformin in sulfonilsečnina		placebo + metformin in sulfonilsečnina
	100 mg (n = 157)	300 mg (n = 156)	(n = 156)
HbA_{1c} (%)			
izhodiščna (povprečna) vrednost	8,13	8,13	8,12
sprememba od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-0,85	-1,06	-0,13
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (95-odstotni IZ)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
bolniki (%), ki so dosegli raven HbA_{1c} < 7%	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
telesna masa			
izhodiščna (povprečna) vrednost v kg	93,5	93,5	90,8
% spremembe od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-2,1	-2,6	-0,7
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (95-odstotni IZ)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Dodatno zdravljenje pri zdravljenju z insulinom^d (18 tednov)			
	kanagliflozin + insulin		placebo + insulin
	100 mg (n = 566)	300 mg (n = 587)	(n = 565)
HbA_{1c} (%)			
izhodiščna (povprečna) vrednost	8,33	8,27	8,20
sprememba od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-0,63	-0,72	0,01
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (95-odstotni IZ)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
bolniki (%), ki so dosegli raven HbA_{1c} < 7%	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
telesna masa			
izhodiščna (povprečna) vrednost v kg	96,9	96,7	97,7
% spremembe od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-1,8	-2,3	0,1
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (97,5-odstotni IZ)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c
Trotirno zdravljenje z metforminom in s sitagliptinom^e (26 tednov)			
	kanagliflozin + metformin in sitagliptin^g		placebo + metformin in sitagliptin
	(n = 107)		(n = 106)
HbA_{1c} (%)			

izhodiščna (povprečna) vrednost	8,53	8,38
sprememba od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-0,91	-0,01
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (95-odstotni IZ)	0,89 ^b (-1,19; -0,59)	
bolniki (%), ki so dosegli raven HbA_{1c} < 7%	32 ^f	12
glukoza v plazmi na tešče (mg/dl)		
izhodiščna (povprečna) vrednost	186	180
sprememba od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-30	-3
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (95-odstotni IZ)	-27 ^b (-40; -14)	
telesna masa		
izhodiščna (povprečna) vrednost v kg	93,8	89,9
% spremembe od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-3,4	-1,6
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (97,5-odstotni IZ)	-1.8 ^b (-2,7; -0,9)	

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

^b $p < 0,001$ v primerjavi s placebom

^c N/A: navedba ni smiselna

^d Kanagliflozin kot dodatek k zdravljenju z insulinom (skupaj z drugimi antihiperглиkemičnimi zdravili ali brez njih)

^e 100 mg kanagliflozina z zvišanjem odmerka na 300 mg

^f $p < 0,01$ v primerjavi s placebom

^g 90,7% osebam s kanagliflozinom so odmerek zvišali na 300 mg

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

Aktivno nadzorovane študije

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

Preglednica 5: Rezultati učinkovitosti iz aktivno nadzorovanih kliničnih študij^a

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

^a populacija z namenom zdravljenja (intention-to-treat) z uporabo zadnje meritve v študiji pred prejemom nujnih zdravil v primeru hipoglikemije

^b p < 0,05.

^c N/A: navedba ni smiselna

^d p < 0,001.

Začetno kombinirano zdravljenje kanagliflozina in metformina

Kanagliflozin so ocenjevali v kombinaciji z metforminom kot začetno kombinirano zdravljenje pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, pri katerih dieta in gibanje nista bila uspešna. Pri uporabi 100 mg in 300 mg odmerkov kanagliflozina v kombinaciji z metforminom XR je bilo izboljšanje v

HbA_{1c} statistično značilno večje v primerjavi z ustreznimi odmerki kanagliflozina v monoterapiji (100 mg in 300 mg) ali pa z odmerki metformina XR v monoterapiji (preglednica 6).

Preglednica 6: Rezultati 26-tedenske aktivno nadzorovane študije začetnega kombiniranega zdravljenja kanagliflozina in metformina*

Parameter učinkovitosti	metformin XR (n = 237)	kanagliflozin 100 mg (n = 237)	kanagliflozin 300 mg (n = 238)	kanagliflozin 100 mg + metformin XR (n = 237)	kanagliflozin 300 mg + metformin XR (n = 237)
HbA_{1c} (%)					
izhodiščna (povprečna) vrednost	8,81	8,78	8,77	8,83	8,90
sprememba od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-1,30	-1,37	-1,42	-1,77	-1,78
razlika v primerjavi s 100 mg kanagliflozina (prilagojena povprečna vrednost) (95-odstotni IZ) [†]				-0,40 [‡] (-0,59; -0,21)	
razlika v primerjavi s 300 mg kanagliflozina (prilagojena povprečna vrednost) (95-odstotni IZ) [†]					-0,36 [‡] (-0,56; -0,17)
razlika v primerjavi z metforminom XL (prilagojena povprečna vrednost) (95-odstotni IZ) [†]		-0,06 [‡] (-0,26; 0,13)	-0,11 [‡] (-0,31; 0,08)	-0,46 [‡] (-0,66; -0,27)	-0,48 [‡] (-0,67; -0,28)
bolniki (%), ki so dosegli raven HbA_{1c} < 7%	43	39	43	50 ^{§§}	57 ^{§§}
telesna masa					
izhodiščna (povprečna) vrednost v kg	92,1	90,3	93,0	88,3	91,5
% spremembe od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-2,1	-3,0	-3,9	-3,5	-4,2

razlika v primerjavi z metforminom XL (prilagojena povprečna vrednost) (95-odstotni IZ) [†]		-0,9 ^{§§} (-1,6; -0,2)	-1,8 [§] (-2,6; -1,1)	-1,4 [‡] (-2,1; -0,6)	-2,1 [‡] (-2,9; -1,4)
--	--	------------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

* populacija z namenom zdravljenja

† povprečje najmanjših kvadratov prilagojeno kontrolnim spremenljivkam, vključno z izhodišnimi vrednostimi in stratifikacijskim faktorjem

‡ prilagojen p = 0,001

§ prilagojen p < 0,01

§§ prilagojen p < 0,05

Posebne skupine bolnikov

V treh študijah, ki so jih izvajali pri posebnih skupinah bolnikov (pri starejših bolnikih, pri bolnikih z ocenjeno glomerulno filtracijo od 30 ml/min/1,73 m² do < 50 ml/min/1,73 m² in pri bolnikih s tveganjem oziroma s povečanim tveganjem za kardiovaskularne bolezni), so kanagliflozin dodali k stabilni shemi zdravljenja sladkorne bolezni posameznega bolnika (dieti, monoterapiji ali kombinaciji zdravil).

Starostniki

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

Bolniki z ocenjeno glomerulno filtracijo < 60 ml/min/1,73 m²

V analizi združenih podatkov bolnikov (n = 721) z izhodiščno ocenjeno glomerulno filtracijo od 45 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m² je kanagliflozin klinično pomembno znižal HbA_{1c} v primerjavi s placebom, in sicer za -0,47% pri uporabi 100 mg kanagliflozina in za -0,52% pri uporabi 300 mg kanagliflozina. Pri bolnikih, ki so imeli izhodiščno ocenjeno glomerulno filtracijo od 45 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m² in so prejeli 100 mg oziroma 300 mg kanagliflozina, so opazili povprečno boljšo odstotno spremembo telesne mase v primerjavi s placebom, in sicer za -1,8% oziroma za -2,0%.

V analizi združenih podatkov bolnikov (n = 348) z izhodiščno ocenjeno glomerulno filtracijo < 60 ml/min/1,73 m² je kanagliflozin zmerno znižal HbA_{1c} v primerjavi s placebom, in sicer za -0,23% pri uporabi 100 mg kanagliflozina in za -0,39% pri uporabi 300 mg kanagliflozina.

Večina bolnikov z izhodiščno ocenjeno glomerulno filtracijo < 60 ml/min/1,73 m² je prejela insulin in/ali sulfonilsečnino. V skladu s pričakovanim povečanjem obsega hipoglikemij pri dodajanju zdravila, ki samo sicer ne povzroča hipoglikemije, insulinu in/ali sulfonilsečnini, so pri dodajanju kanagliflozina insulinu in/ali sulfonilsečnini opazili povečan obseg hipoglikemij (glejte poglavje 4.8).

Glukoza v plazmi na tešče

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

Koncentracije glukoze po obroku

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

Telesna masa

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

Pri podskupini bolnikov (n = 208), ki je bila del aktivno nadzorovane študije dvotirnega zdravljenja z metforminom, so bolnikom opravili preiskavo z metodo DEXA (DEXA - Dual Energy X-ray densitometry) in opravili računalniško tomografijo trebuha za oceno sestave telesa. Rezultati so pokazali, da je približno dve tretjini zmanjšanja telesne mase ob uporabi kanagliflozina mogoče pripisati izgubi telesne maščobe, pri čemer je bila količina izgubljenih visceralnih maščob približno enaka količini podkožne trebušne maščobe.

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

Krvni tlak

V s placebom nadzorovanih študijah je zdravljenje s kanagliflozinom v odmerku 100 mg oziroma 300 mg povzročilo povprečno znižanje sistoličnega krvnega tlaka za -3,9 mmHg oziroma za -5,3 mmHg v primerjavi s placebom (-0,1 mmHg), manj pa je zdravljenje vplivalo na diastolični krvni tlak s povprečnimi spremembami pri uporabi kanagliflozina 100 mg oziroma 300 mg -2,1 mmHg in -2,5 mmHg v primerjavi s placebom (-0,3 mmHg). Pri tem ni prišlo do opazne spremembe srčne frekvence.

Bolniki z izhodiščno koncentracijo HbA_{1c} od > 10% do ≤ 12%

V podštudiji pri bolnikih z izhodiščnimi koncentracijami HbA_{1c} od > 10% do ≤ 12% je zdravljenje s kanagliflozinom v monoterapiji povzročilo znižanje vrednosti HbA_{1c} od izhodiščne (brez prilagajanja na placebo) za -2,13% in za -2,56% pri uporabi kanagliflozina 100 mg oziroma 300 mg.

Kardiovaskularni izidi v programu CANVAS

Učinek kanagliflozina na pojav kardiovaskularnih dogodkov pri odraslih s sladkorno boleznijo tipa 2 in z ugotovljeno kardiovaskularno boleznijo ali s povečanim tveganjem za razvoj kardiovaskularne bolezni (s prisotnima najmanj dvema kardiovaskularnima dejavnikoma tveganja), so ocenili v programu CANVAS (z integrirano analizo združenih podatkov študij CANVAS in CANVAS-R). Gre za multicentrični, mednarodni, randomizirani, dvojno slepi študiji z vzporedno primerjavo zdravljenih

skupin, ki imata med seboj podobne vključitvene in izključitvene kriterije in zajemata podobni populaciji bolnikov. V programu CANVAS so primerjali tveganje za pojav pomembnega kardiovaskularnega neželenega dogodka (MACE, *Major Adverse Cardiovascular Event*), ki ga sestavljajo kardiovaskularna smrt, preživetje miokardnega infarkta in preživetje možganske kapi, in sicer so primerjali tveganje pri uporabi kanagliflozina s tveganjem pri uporabi placeba poleg osnovnega zdravljenja v okviru standardne oskrbe pri sladkorni bolezni in aterosklerotični kardiovaskularni bolezni.

V študiji CANVAS so bili preiskovanci v razmerju 1:1:1 randomizirani na prejemanje 100 mg kanagliflozina, 300 mg kanagliflozina ali placebo. V študiji CANVAS-R so bili preiskovanci v razmerju 1:1 randomizirani na prejemanje 100 mg kanagliflozina ali na placebo, po 13. tednu pa je bilo dovoljeno titriranje odmerka do 300 mg (na osnovi prenašanja in glikemičnih potreb). Sočasno odmerjanje antidiabetikov in zdravil za aterosklerozo so smeli prilagoditi skladno z načeli standardne oskrbe pri teh dveh boleznih.

Skupno so zdravili 10.134 bolnikov (4.327 v študiji CANVAS in 5.807 v študiji CANVAS-R; skupaj 4.344 bolnikov z naključno dodeljenim prejemanjem placeba in 5.790 s prejemanjem kanagliflozina) s povprečnim trajanjem izpostavljenosti 149 tednov (v študiji CANVAS v povprečju 223 tednov, v študiji CANVAS-R pa 94 tednov). Podatke o vitalnem statusu so v okviru obeh študij pridobili pri 99,6% preiskovancev. Povprečna starost je bila 63 let, 64% je bilo moških. Šestinšestdeset odstotkov preiskovancev je imelo v anamnezi ugotovljeno kardiovaskularno bolezen, pri čemer jih je imelo 56% v anamnezi koronarno bolezen, 19% cerebrovaskularno bolezen in 21% bolezen perifernega žilja, 14% pa jih je imelo v anamnezi srčno popuščanje.

Povprečna koncentracija HbA_{1c} ob izhodišču je bila 8,2%, povprečno trajanje sladkorne bolezni pa je bilo 13,5 let.

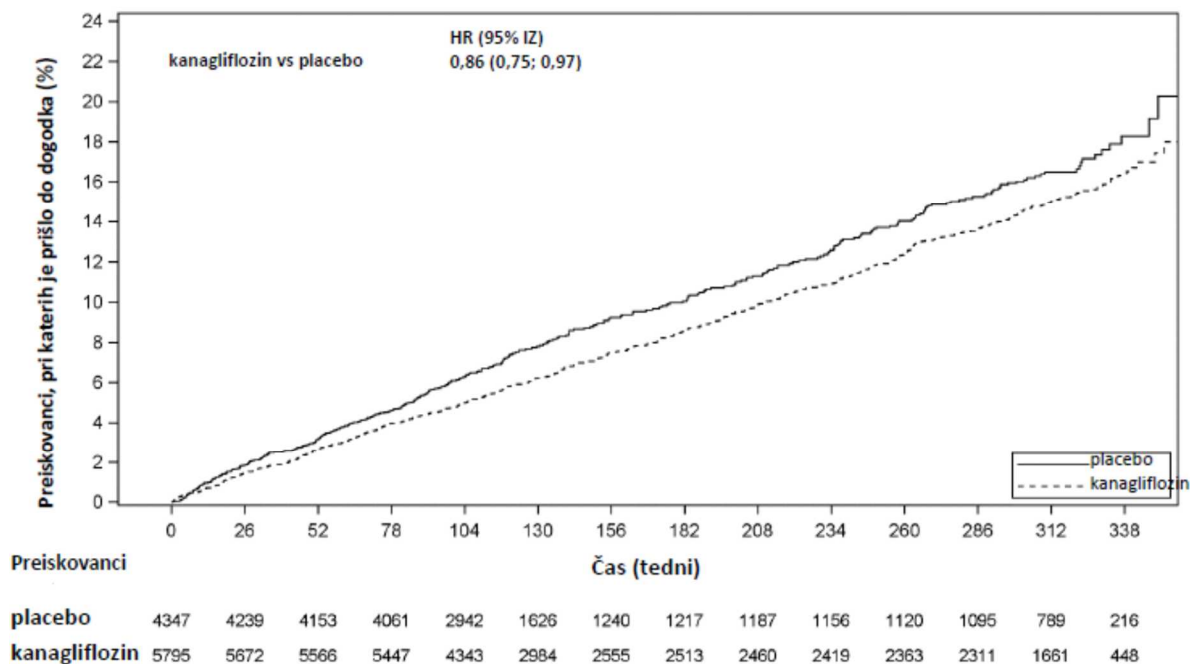
Ob vstopu v študijo so bolniki morali imeti ocenjeno glomerulno filtracijo (eGFR) > 30 mL/min/1,73 m². Ob izhodišču je imelo normalno ali blago zmanjšano ledvično funkcijo 80% bolnikov, zmerno zmanjšano ledvično funkcijo pa 20% bolnikov (s povprečno eGFR 77 ml/min/1,73 m²). Ob izhodišču so bolniki prejemale enega ali več antidiabetičnih zdravil, vključno z metforminom (77%), insulinom (50%) in sulfonilsečnino (43%).

Primarni opazovani dogodek v programu CANVAS je bil čas do prvega pojava pomembnega kardiovaskularnega neželenega dogodka (MACE). Sekundarna opazovana dogodka s sekvenčnim pogojnim testiranjem hipotez sta bila umrljivost iz kateregakoli vzroka in kardiovaskularna umrljivost.

Po združenih podatkih bolnikov iz skupin s kanagliflozinom (združena analiza za kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg in kanagliflozin s titriranjem odmerka s 100 mg na 300 mg) je bila pri teh bolnikih stopnja pogostnosti pomembnih kardiovaskularnih neželenih dogodkov manjša kot pri bolnikih, ki so prejemale placebo: 2,69 v primerjavi s 3,15 bolniki na 100 bolnikov-let (razmerje ogroženosti v tej združeni analizi: 0,86; 95-odstotni IZ (0,75, 0,97)).

Na osnovi Kaplan-Meierjeve krivulje, ki prikazuje prvi pojav pomembnega kardiovaskularnega neželenega dogodka, so zmanjšano pogostnost pojavljanja pomembnih kardiovaskularnih neželenih dogodkov v skupinah s kanagliflozinom opazili že v 26. tednu, razlika pa se je ohranila tudi v nadaljevanju študije (glejte sliko 1).

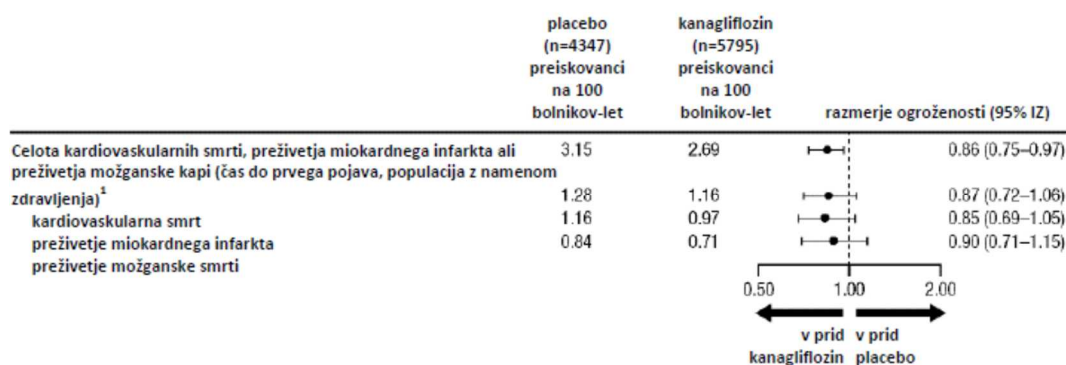
Slika 1: Čas do prvega pojava pomembnega kardiovaskularnega neželenega dogodka



2.011 bolnikov je imelo eGFR od 30 do < 60 ml/min/1,73 m². Ugotovitve glede pojavljanja pomembnih kardiovaskularnih neželenih dogodkov v podskupinah od 30 do < 60 ml/min/1,73 m², od 30 do < 45 ml/min/1,73 m² in od 45 do < 60 ml/min/1,73 m² so se ujemale z ugotovitvami pri celotni populaciji.

Vsak od neželenih dogodkov v okviru pomembnih kardiovaskularnih neželenih dogodkov je pozitivno prispeval k skupnemu razmerju ogroženosti, kot je prikazano na sliki 2. Rezultati pri uporabi odmerka 100 mg in pri uporabi odmerka 300 mg kanagliflozina se ujemajo z rezultati pri skupinah bolnikov s kombinacijo obeh odmerkov.

Slika 2: Učinek zdravljenja na primarni sestavljeni opazovani dogodek in na posamezne neželene dogodke, ki ga sestavljajo



¹ vrednost p za superiornost (2-stranski test) = 0,0158.

Umrljivost iz kateregakoli vzroka v programu CANVAS

V združeni skupini bolnikov s kanagliflozinom je bilo razmerje ogroženosti za umrljivost iz kateregakoli vzroka v primerjavi s placebom 0,87; 95-odstotni IZ (0,74, 1,01).

Srčno popuščanje, zaradi katerega je potreben sprejem v bolnišnico, v programu CANVAS

Kanagliflozin je v primerjavi s placebom zmanjšal tveganje za srčno popuščanje, zaradi katerega je potreben sprejem v bolnišnico (razmerje ogroženosti: 0,67; 95-odstotni IZ (0,52, 0,87)).

Opazovani dogodki v povezavi z delovanjem ledvic v programu CANVAS

Razmerje ogroženosti za čas do prvega ovrednotenega dogodka nefropatije (podvojitve koncentracije serumskega kreatinina, potreba po zamenjavi ledvic in smrt zaradi odpovedi ledvic) je bilo 0,53 (95% IZ: 0,33; 0,84) za kanagliflozin (0,15 dogodkov na 100 bolnikov-let) v primerjavi s placebom (0,28 dogodkov na 100 bolnikov-let). Kanagliflozin je pri bolnikih z normalno ali mikro albuminurijo tudi za 25,8% zmanjšal napredovanje albuminurije v primerjavi s placebom, kjer je bila 29,2% (razmerje ogroženosti 0,73; 95% IZ: 0,6; 0,79).

Ledvični izidi v študiji CREDENCE

Učinek kanagliflozina 100 mg na ledvične dogodke pri odraslih s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično boleznijo ledvic z ocenjeno glomerulno filtracijo (eGFR) od 30 do < 90 ml/min/1,73 m² in albuminurijo (> 300 do 5000 mg/g kreatinina) so ocenjevali v študiji z naslovom Kanagliflozin in ledvični dogodki pri sladkorni bolezni z ugotovljeno nefropatijo - klinična ocenjevalna študija (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation Trial, CREDENCE). Študija je bila multicentrična, mednarodna, randomizirana, dvojno slepa, dogodkovno vodena, s placebom nadzorovana študija z vzporedno primerjavo zdravljenih skupin. V študiji CREDENCE so primerjali tveganje za pojav diabetične bolezni ledvic, ki je bila opredeljena z naslednjimi dogodki: končna ledvična odpoved, podvojitve koncentracije kreatinina v serumu in smrt zaradi ledvične bolezni ali kardiovaskularna smrt, in sicer so navedeno tveganje primerjali med skupino s kanagliflozinom 100 mg in skupino s placebom, kar so bolniki prejeli poleg standardne oskrbe pri diabetični bolezni ledvic, ki je vključevala zaviralec konvertaze angiotenzina (zaviralec ACE) ali zaviralec angiotenzinskih receptorjev (ARB). V tej študiji niso proučevali uporabe odmerka 300 mg kanagliflozina.

V študiji CREDENCE so bili preiskovanci v razmerju 1:1 randomizirani na prejemanje 100 mg kanagliflozina ali placeba s stratifikacijo glede na eGFR v času presejanja: od 30 do <45, od 45 do <60 oziroma od 60 do <90 ml/min/1,73 m². Zdravljenje s kanagliflozinom 100 mg so nadaljevali do začetka zdravljenja z dializo oziroma do presaditve ledvice.

Skupno so zdravili 4.397 preiskovancev s povprečnim trajanjem izpostavljenosti 115 tednov. Povprečna starost je bila 63 let, 66% je bilo moških.

Povprečna koncentracija HbA_{1c} ob izhodišču je bila 8,3%, mediana izhodiščna vrednost razmerja albumin/kreatinin v urinu pa je bila 927 mg/g. Najbolj pogosta antihyperglikemična zdravila, ki so jih preiskovanci uporabljali ob izhodišču, so bila insulin (65,5%), bigvanidi (57,8%) in sulfonilsečnina (28,8%). Skoraj vsi preiskovanci (99,9%) so ob randomizaciji prejeli zaviralce konvertaze angiotenzina ali zaviralce angiotenzinskih receptorjev. Približno 92% preiskovancev je ob izhodišču prejelo zdravila za kardiovaskularne bolezni (kar ne vključuje zaviralcev ACE in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev), približno 60% antitrombotična zdravila (kar vključuje acetilsalicilno kislino), 69 % pa statine.

Povprečna izhodiščna vrednost eGFR je bila 56,2 ml/min/1,73 m² in približno 60% študijske populacije je imelo izhodiščno vrednost eGFR < 60 ml/min/1,73 m². Delež preiskovancev s predhodno kardiovaskularno boleznijo je bil 50,4%, 14,8% pa jih je imelo anamnezo srčnega popuščanja.

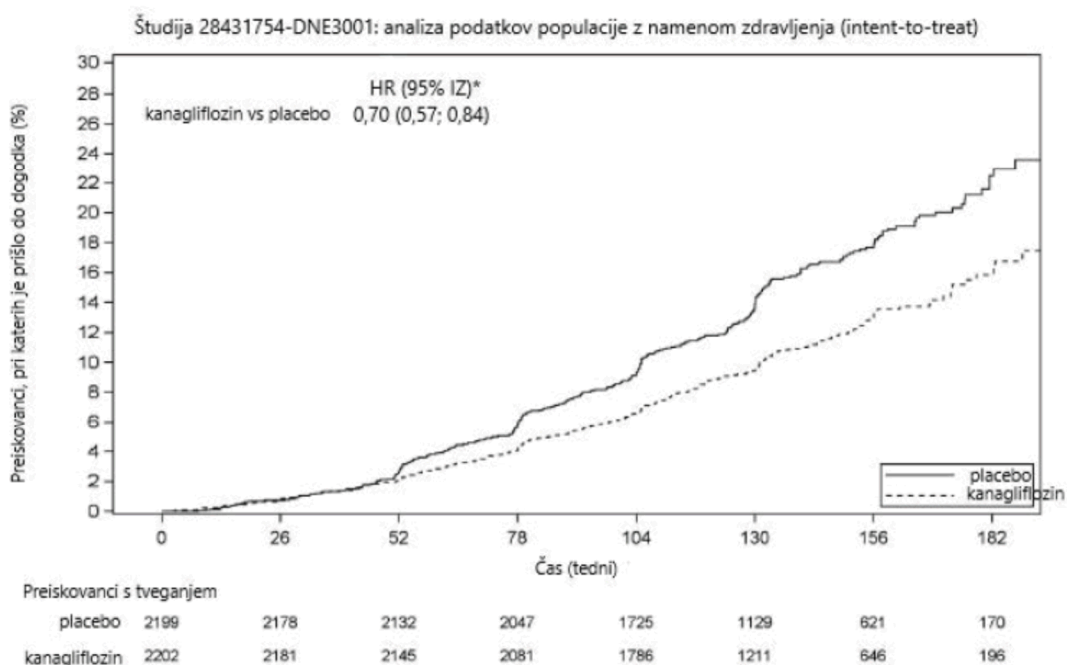
Primarni sestavljeni opazovani dogodek v študiji CREDENCE je bil čas do prvega pojava končne ledvične odpovedi (ki je bila opredeljena kot eGFR < 15 ml/min/1,73 m², začetek kroničnega dializnega zdravljenja ali presaditev ledvice), podvojitve koncentracije kreatinina v serumu ali smrt zaradi ledvične bolezni ali kardiovaskularna smrt.

Kanagliflozin 100 mg je statistično značilno zmanjšal tveganje za prvi pojav katerega od dogodkov v okviru primarnega sestavljenega opazovanega dogodka končne ledvične odpovedi, za podvojitve koncentracije kreatinina v serumu ali za smrt zaradi ledvične bolezni ali kardiovaskularno smrt [$p < 0,0001$; razmerje ogroženosti: 0,70; 95-odstotni IZ: 0,57; 0,84] (glejte sliko 4). Učinek zdravljenja je bil podoben v vseh podskupinah, vključno z vsemi tremi sloji glede na eGFR, in pri preiskovancih z anamnezo kardiovaskularne bolezni ali brez nje.

Na osnovi spodaj prikazane Kaplan-Meierjeve krivulje časa do prvega pojava dogodka v okviru primarnega sestavljenega opazovanega dogodka je bil učinek zdravljenja s kanagliflozinom 100 mg opazen od 52. tedna dalje in se je ohranil do konca študije (slika 3).

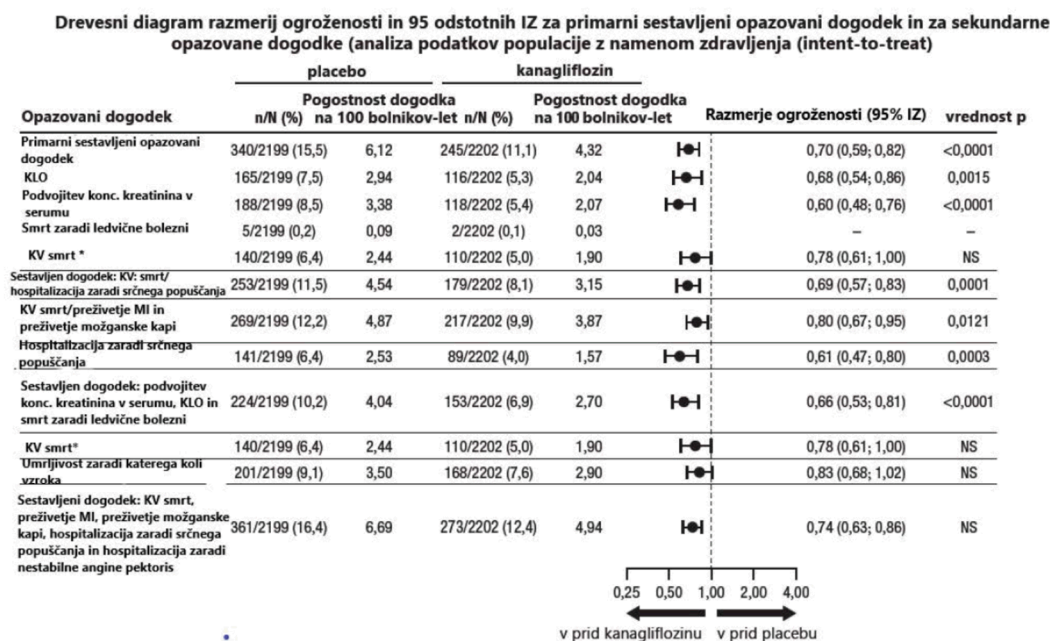
Kanagliflozin 100 mg je statistično značilno zmanjšal tveganje za kardiovaskularne sekundarne opazovane dogodke, kot je prikazano na sliki 4.

Slika 3: Študija CREDENCE: Čas do prvega pojava dogodka v okviru primarnega sestavljenega opazovanega dogodka



* 95-odstotni IZ pri večkratnem testiranju (RCI, *Repeated Confidence Interval*) za primarni opazovani dogodek z nadzorovanjem stopnje napake prve vrste pri testiranju skupine hipotez z dvosmerno zastavljeno stopnjo značilnosti 0,05.

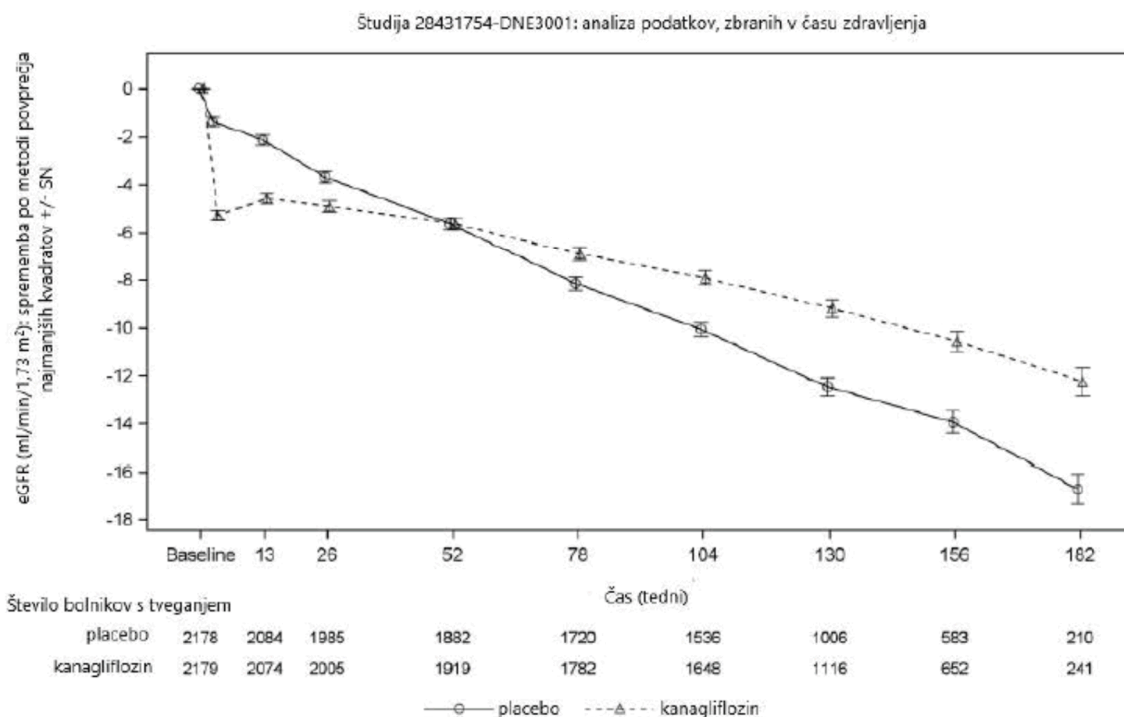
Slika 4: Učinek zdravljenja na primarni sestavljeni opazovani dogodek, na posamezne dogodke, ki ga sestavljajo, in na sekundarne opazovane dogodke



IZ: interval zaupanja; KLO: končna ledvična odpoved; KV smrt: kardiovaskularna smrt; NS: brez statistične značilnosti; MI: miokardni infarkt
 *95-odstotni IZ pri večkratnem testiranju (RCI, Repeated Confidence Interval) za primarni opazovani dogodek z nadzorovanjem stopnje napake prve vrste pri testiranju skupine hipotez z dvosmerno zastavljeno stopnjo značilnosti 0,05. Za testiranje primarnih in sekundarnih dogodkov učinkovitosti so uporabili dvosmerni nivo alfa 0,022 oziroma 0,038.
 * kardiovaskularna smrt je predstavljena kot eden od dogodkov v okviru primarnega sestavljenega opazovanega dogodka in kot sekundarni opazovani dogodek, vključen v formalno testiranje hipotez

Kot je prikazano na sliki 5, se je pri bolnikih s placebom eGFR s časom zmanjševala progresivno linearno, v skupini s kanagliflozinom pa se je eGFR v 3. tednu hitro zmanjšala, nato pa se je zmanjševanje upočasnilo. Po 52. tednu je bilo v skupini s kanagliflozinom zmanjšanje eGFR po metodi povprečja najmanjših kvadratov manjše kot v skupini s placebom, učinek zdravljenja pa se je ohranil do zaključka zdravljenja.

Slika 5: Časovni potek spreminjanja eGFR od izhodiščne vrednosti po metodi povprečja najmanjših kvadratov (analiza podatkov, zbranih v času zdravljenja)



V študiji CREDENCE je bila incidenčna stopnja neželenih dogodkov, povezanih z ledvicami, manjša v skupini s kanagliflozinom 100 mg kot v skupini s placebom (5,71 na 100 bolnikov-let pri uporabi kanagliflozina 100 mg in 7,91 na 100 bolnikov-let pri uporabi placeba).

Pediatrična populacija

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

Absorpcija

Povprečna absolutna peroralna biološka uporabnost kanagliflozina je približno 65%. Sočasno odmerjanje kanagliflozina z obrokom, ki vsebuje veliko maščob, ni vplivalo na farmakokinetiko kanagliflozina, zato je zdravilo Invokana mogoče jemati s hrano ali brez nje, vendar je glede na njegovo zmožnost, da zmanjša nihanje koncentracije glukoze po obroku zaradi zakasnitve absorpcije glukoze v črevesju, priporočeno jemati zdravilo Invokana pred prvim dnevnim obrokom (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Porazdelitev

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

Biotransformacija

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

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

Izločanje

Po odmerjanju enkratnega s [^{14}C] označenega peroralnega odmerka kanagliflozina zdravim osebam so 41,5% danega radioaktivnega odmerka prestregli v blatu v obliki kanagliflozina, 7,0% v obliki

hidroksiliranega metabolita in 3,2% v obliki O-glukuronidnega presnovka. Obseg enterohepatične cirkulacije kanagliflozina je zanemarljiv.

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

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

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

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

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

Kanagliflozin se pri hemodializi odstrani le v zanemarljivo majhnem obsegu.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (Child-Pugh razreda A) oziroma z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh razreda B) so po enkratnem odmerku 300 mg kanagliflozina vrednosti geometričnega povprečja C_{\max} kanagliflozina znašale 107% oziroma 96% teh vrednosti pri osebah z normalno jetrno funkcijo, geometrično povprečje AUC kanagliflozina pa je znašalo 110% oziroma 111% te vrednosti pri osebah z normalno jetrno funkcijo.

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

Starostniki (≥ 65 let)

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

Pediatrična populacija

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

Druge posebne populacije

Farmakogenetika

UGT1A9 in UGT2B4 sta podvržena genetskemu polimorfizmu. Pri analizi združenih kliničnih podatkov so opazili povečanja v AUC kanagliflozina pri prenašalcih UGT1A9*1/*3 za 26% in pri prenašalcih UGT2B4*2/*2 za 18%. Ni pričakovano, da bi bila ta povečanja izpostavljenosti

kanagliflozinu klinično pomembna. Verjetno je učinek večji, če je posameznik homozigot (UGT1A9*3/*3, pogostnost < 0,1%), vendar tega niso preiskovali.

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

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

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

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

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

študiji se pri bolnikih moškega spola, ki so prejeli kanagliflozin, koncentracija LH brez stimulacije ni povečala.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza
mikrokristalna celuloza
hidroksipropilceluloza
premrežen natrijev karmelozat
magnezijev stearat

Filmska obloga

Invokana 100 mg filmsko obložene tablete

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

Invokana 300 mg filmsko obložene tablete

polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350
smukec

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Perforiran pretisni omot iz polivinilklorida/aluminijeve folije (PVC/Al), za posamezni odmerek. Velikosti pakiranja so 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 in 100 x 1 filmsko obložena tableta.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

Invokana 100 mg filmsko obložene tablete

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

Invokana 300 mg filmsko obložene tablete

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve pridobitve dovoljenja za promet: 15. 11. 2013
Datum zadnjega podaljšanja: 26. 07. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

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

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

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

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

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

Posodobljen RMP je treba predložiti:

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

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 100 mg kanagliflozina v obliki kanagliflozinijevega hemihidrata.
Ena tableta vsebuje 300 mg kanagliflozina v obliki kanagliflozinijevega hemihidrata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

laktoza
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

invokana 100 mg
invokana 300 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

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

PRETISNI OMOTI (PERFORIRANI)

1. IME ZDRAVILA

Invokana 100 mg tablete
Invokana 300 mg tablete
kanagliflozin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

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

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

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

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Invokana in za kaj ga uporabljamo

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

Zdravilo Invokana se uporablja:

- za zdravljenje odraslih s sladkorno boleznijo tipa 2.

To zdravilo deluje tako, da poveča količino sladkorja, ki se izloči iz telesa z sečem, to pa zmanjša količino sladkorja v krvi in lahko pomaga preprečevati bolezni srca pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Z znižanjem glukoze v krvi upočasnijo tudi slabšanje ledvične funkcije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2.

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

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

Kaj je sladkorna bolezen tipa 2?

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

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Invokana

Ne jemljite zdravila Invokana

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

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

- kaj lahko storite, da boste preprečili dehidracijo (glejte poglavje 4 glede znakov dehidracije)
- če imate sladkorno bolezen tipa 1, ker se za zdravljenje te bolezni zdravilo Invokana ne sme uporabljati
- če ste hitro izgubili telesno maso, vam je slabo ali bruhanje, imate bolečine v trebuhu, ste hudo žejni, hitro in globoko dihate, ste zmedeni, neobičajno zaspani ali utrujeni, imate sladkast zadah, sladek ali kovinski okus v ustih ali spremenjen vonj urina ali znoja, takoj pokličite zdravnika ali pojdite v najbližjo bolnišnico. Ti simptomi so lahko znaki “diabetične ketoacidoze” – redke, a resne, včasih življenjsko ogrožajoče motnje, ki se lahko pojavi pri sladkorni bolezni zaradi povečane koncentracije “ketonskih teles” v urinu in krvi, kar pokažejo laboratorijske preiskave. Tveganje za razvoj diabetične ketoacidoze je lahko povečano v primeru dolgotrajnega stradanja, prekomernega uživanja alkohola, dehidracije, nenadnega zmanjšanja odmerka insulina ali povečane potrebe po insulinu zaradi večjega kirurškega posega ali resne bolezni.
- če imate diabetično ketoacidozo (zaplet sladkorne bolezni z visoko koncentracijo sladkorja v krvi, s hitro izgubo telesne mase, z občutkom slabosti ali z bruhanjem. Za zdravljenje tega zapleta se zdravila Invokana ne sme uporabljati
- če imate hude težave z ledvicami ali se zdravite z dializo
- če imate hude težave z jetri
- če ste že imeli katero od resnih bolezni srca ali ste preživeli možgansko kap
- če jemljete zdravila za zniževanje krvnega tlaka (antihipertenzive) in ste že kdaj imeli znižan krvni tlak (hipotenzijo). Več podatkov lahko najdete spodaj pod naslovom “Druga zdravila in zdravilo Invokana”.
- če ste imeli amputacijo na spodnji okončini
- Pomembno je, da si redno pregledujete stopala in upoštevate ostale nasvete zdravstvenih delavcev o negi stopal in vzdrževanju zadostne količine telesnih tekočin (hidracije). Če opazite kakršne koli rane ali spremembo barve kože, imate občutljiva ali boleča stopala, takoj obvestite zdravnika. Nekatere študije kažejo, da lahko jemanje kanagliflozina prispeva k tveganju za amputacije na spodnjih okončinah (večinoma prstov na nogah in dela stopala).
- Če se pri vas pojavi kombinacija simptomov, ki vključujejo bolečino, občutljivost, rdečico ali otekanje spolovil ali predele med spolovili in zadnjikom, skupaj s povišano telesno temperaturo ali splošnim slabim počutjem, se takoj posvetujte z zdravnikom. Ti simptomi so lahko znak redke, vendar resne ali celo življenjsko nevarne okužbe, ki se imenuje nekrotizirajoči fasciitis presredka ali Fournierova gangrena, ki uniči tkivo pod kožo. Fournierovo gangreno je treba takoj začeti zdraviti.
- če imate znake glivične genitalne okužbe kot so draženje, srbenje, neobičajen izcedek ali vonj
- če imate hudo okužbo ledvic ali sečil s povišano telesno temperaturo. Zdravnik vas bo morda prosil, da prenehate jemati zdravilo Invokana, dokler ne okrevate.

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

Delovanje ledvic

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

Prisotnost glukoze v urinu

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

Otroci in mladostniki

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

Druga zdravila in zdravilo Invokana

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

Zdravnika obvestite zlasti, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

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

Nosečnost in dojenje

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

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

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

Zdravilo Invokana vsebuje laktozo

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

Zdravilo Invokana vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Invokana

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

Koliko zdravila je potrebno vzeti

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

Jemanje tega zdravila

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

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

Prehrana in telesna dejavnost

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

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Invokana, kot bi smeli

Če vzamete več zdravila, kot bi smeli, takoj obvestite zdravnika ali pojdite v najbližjo bolnišnico.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Invokana

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

Če ste prenehali jemati zdravilo Invokana

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

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

4. Možni neželeni učinki

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

Če se pri vas pojavi kateri koli od naslednjih resnih neželenih učinkov, prenehajte jemati zdravilo in takoj pokličite zdravnika ali pojdite v najbližjo bolnišnico:

Huda alergijska reakcija (redko; pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

Možni znaki hude alergijske reakcije lahko vključujejo:

- otekanje obraza, ustnic, ust, jezika, grla, zaradi česar je lahko oteženo dihanje ali požiranje

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

Znaki diabetične ketoacidoze so (glejte tudi poglavje 2):

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

To se lahko pojavi ne glede na koncentracije glukoze v krvi. S slabšanjem ledvične funkcije se lahko diabetična ketoacidoza pojavlja bolj pogosto. Zdravnik vam lahko začasno ali trajno ukine zdravljenje z zdravilom Invokana.

Dehidracija (občasno; pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

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

Znaki dehidracije so lahko:

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

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

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

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

Znaki nizke koncentracije sladkorja v krvi so lahko:

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

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

Okužbe sečil (pogosto, pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- Znaki hude okužbe sečil so:
 - vročina in/ali mrzlica
 - pekoč občutek med uriniranjem
 - bolečine v hrbtu ali boku

Če opazite kri v urinu, čeprav je to le občasno, takoj obvestite zdravnika.

Drugi neželeni učinki:

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

- glivična okužba nožnice

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

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

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- izpuščaj ali rdečina kože, ki je lahko srbeča in je izbočena nad raven kože, izceja se tekočina ali ima mehurčke
- urtikarija
- krvni testi lahko pokažejo spremembe delovanja ledvic (povečane koncentracije kreatinina ali sečnine) ali povečane koncentracije kalija
- krvni testi lahko pokažejo povečano koncentracijo fosfata v krvi
- zlom kosti
- ledvična odpoved (kot posledica prevelike izgube tekočine iz telesa)
- amputacije na spodnjih okončinah (večinoma prstov na nogah), še posebej, če imate večje tveganje za bolezni srca
- fimosa - otežen poteg kožice čez glavico penisa
- kožne reakcije po izpostavljenosti sončni svetlobi

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- nekrotizirajoči fasciitis presredka ali Fournierova gangrena, resna okužba mehkega tkiva spolovil ali predela med spolovili in zadnjikom

Poročanje o neželenih učinkih

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

5. Shranjevanje zdravila Invokana

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

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

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Invokana

- Učinkovina je kanagliflozin.
 - Ena tableta vsebuje 100 mg ali 300 mg kanagliflozina v obliki kanagliflozinijevega hemihidrata.
- Druge sestavine zdravila so:
 - jedro tablete: laktoza (glejte poglavje 2 "Zdravilo Invokana vsebuje laktozo"), mikrokristalna celuloza, hidroksipropilceluloza, premrežen natrijev karmelozat in magnezijev stearat;
 - filmska obloga: polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), makrogol 3350 in smukec. 100 mg tablete vsebujejo tudi rumeni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Invokana in vsebina pakiranja

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

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

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955-955
jancil@its.jnj.com

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 hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6333

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
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
A. Menarini Farmaceutica Internazionale S.R.L.
Tel: +44 (0)1628 856400
menarini@medinformation.co.uk

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {mesec LLLL}.

Drugi viri informacij

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