

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Invokana 100 mg potahované tablety

Invokana 300 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Invokana 100 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje canagliflozinum 100 mg ve formě canagliflozinum hemihydricum.

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 39,2 mg laktosy.

Jedna tableta obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg), to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Invokana 300 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje canagliflozinum 300 mg ve formě canagliflozinum hemihydricum.

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 117,78 mg laktosy.

Jedna tableta obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg), to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Invokana 100 mg potahované tablety

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

Invokana 300 mg potahované tablety

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Invokana je indikován k léčbě dospělých s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitus typu 2 jako přídatná léčba k dietě a cvičení:

- v monoterapii, pokud se metformin považuje za nevhodný v důsledku nesnášenlivosti nebo kontraindikací
- jako přídatná léčba k dalším léčivým přípravkům k léčbě diabetu.

Ohledně výsledků studií týkajících se kombinovaných terapií, vlivu na úpravu glykemie a na kardiovaskulární příhody a ohledně studovaných populací, viz body 4.4, 4.5 a 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená počáteční dávka kanagliflozinu je 100 mg jednou denně. U pacientů tolerujících dávku 100 mg kanagliflozinu jednou denně, kteří mají odhad rychlosti glomerulární filtrace (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m² nebo Cl_{CR} ≥ 60 ml/min a je u nich třeba přísnější kontrola glykemie, lze zvýšit perorální dávku kanagliflozinu na 300 mg jednou denně (viz níže a bod 4.4).

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

Používá-li se kanagliflozin jako přídatná léčba s inzulínem nebo inzulínovým sekretagogem (např. derivátem sulfonylurey), lze zvážit nižší dávku inzulínu nebo inzulínového sekretagoga, aby se snížilo riziko hypoglykemie (viz body 4.5 a 4.8).

Zvláštní populace

Starší pacienti (≥ 65 let)

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

Porucha funkce ledvin

U pacientů s eGFR 60 ml/min/1,73 m² až < 90 ml/min/1,73 m² nebo Cl_{CR} 60 ml/min až < 90 ml/min není třeba úprava dávkování.

Léčba kanagliflozinem se nemá zahajovat u pacientů s eGFR < 60 ml/min/1,73 m² nebo Cl_{CR} < 60 ml/min. U pacientů tolerujících kanagliflozin jejichž eGFR klesne trvale pod 60 ml/min/1,73 m² nebo Cl_{CR} 60 ml/min, má být dávka kanagliflozinu upravena nebo udržována na 100 mg jednou denně. U pacientů s eGFR trvale pod 45 ml/min/1,73 m² nebo Cl_{CR} trvale pod 45 ml/min (viz body 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2) je třeba léčbu kanagliflozinem ukončit.

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

Porucha funkce jater

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

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

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Perorální podání

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

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Porucha funkce ledvin

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

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

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

Doporučuje se následující monitorování funkce ledvin:

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

Použití u pacientů s rizikem nežádoucích účinků spojených s objemovou deplecí

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

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

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

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

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

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

Diabetická ketoacidóza

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

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

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

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

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

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

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

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

Amputace v oblasti dolní končetiny

V dlouhodobých klinických studiích kanagliflozinu u diabetických pacientů typu 2 s prokázanou kardiovaskulární chorobou nebo s nejméně 2 rizikovými faktory kardiovaskulární choroby bylo u pacientů léčených kanagliflozinem pozorováno přibližně dvojnásobné zvýšení rizika amputace v oblasti dolní končetiny (primárně prstu na noze a části chodidla) (viz bod 4.8). Jelikož základní mechanismus nebyl zjištěn, nejsou rizikové faktory amputace, kromě obecných rizikových faktorů, známy.

Před nasazením přípravku Invokana zvažte faktory z pacientovy anamnézy, které mohou zvýšit riziko amputace. Jako preventivní opatření je nutno zvážit pečlivé sledování pacientů s vyšším rizikem vedoucím k amputaci a poučení pacientů o významu rutinní preventivní péče o nohy a dodržování

dostatečné hydratace. U pacientů, u kterých dojde k příhodám, které mohou předcházet amputacím, jako jsou kožní vředy, infekce, osteomyelitida nebo gangréna na dolních končetinách, je rovněž nutno zvážit ukončení léčby přípravkem Invokana.

Zvýšení hematokritu

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

Starší pacienti (≥ 65 let)

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

Genitální mykotické infekce

V souladu s mechanismem inhibice kotransportéru sodíku a glukózy 2 (SGLT2) se zvýšenou exkrecí glukózy močí byly v klinických studiích kanagliflozinu hlášeny u žen vulvovaginální kandidóza a u mužů balanitida a balanopostitida (viz bod 4.8). Vyšší pravděpodobnost rozvoje infekce byla u pacientů mužského i ženského pohlaví s anamnézou genitálních mykotických infekcí. Balanitida a balanopostitida se vyskytly primárně u neobřezaných mužských pacientů, což v některých případech vedlo k fimóze a/nebo obřízce. Většina genitálních mykotických infekcí byla léčena topickými antimykotiky buď předepsanými lékařem, nebo v rámci samoléčby, zatímco léčba přípravkem Invokana pokračovala.

Selhání srdce

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

Laboratorní hodnocení moči

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

Nesnášenlivost laktózy

Tablety obsahují laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Diuretika

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

Inzulin a inzulínová sekretagoga

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

Farmakokinetické interakce

Účinky jiných léčivých přípravků na kanagliflozin

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

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

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

Je-li nutno spolu s kanagliflozinem podávat kombinovaný induktor těchto UGT enzymů a transportních bílkovin, je pro zhodnocení odpovědi na kanagliflozin vhodné monitorování kontroly glykemie. V případě, že se induktor těchto UGT enzymů musí podávat spolu s kanagliflozinem, je možno zvážit zvýšení dávky na 300 mg jednou denně, pokud pacienti v současnosti tolerují dávku 100 mg jednou denně, mají $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73 m² anebo $Cl_{CR} \geq 60$ ml/min a vyžadují dodatečnou kontrolu glykemie. U pacientů s $eGFR 45$ ml/min/1,73 m² až < 60 ml/min/1,73 m² anebo $Cl_{CR} 45$ ml/min až < 60 ml/min užívajících 100 mg kanagliflozinu, kteří jsou souběžně léčeni induktorem UGT enzymu, a u kterých je třeba doplňková kontrola glykemie, je třeba zvážit jinou antidiabetickou léčbu (viz bod 4.2 a 4.4).

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

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

Vliv kanagliflozinu na jiné léčivé přípravky

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

Dabigatran

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

Simvastatin

Kombinace kanagliflozinu 300 mg jednou denně po dobu 6 dní s jednotlivou dávkou simvastatinu (substrátu CYP3A4) 40 mg vedla k 12% vzestupu AUC a 9% vzestupu C_{max} simvastatinu a 18% vzestupu AUC a 26% vzestupu C_{max} kyseliny simvastatinové. Zvýšení expozic simvastatinu a kyselině simvastatinové nejsou považována za klinicky relevantní.

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

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

Léčivý přípravek/Interference s laboratorním testem

1,5-AG test

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

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

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost kanagliflozinu byla hodnocena u 18 248 pacientů s diabetem typu 2, včetně 11 078 pacientů léčených kanagliflozinem a 7 170 pacientů léčených komparátorem, kteří dostávali léčivý přípravek ve 14 dvojité zaslepených kontrolovaných klinických studiích fáze 3 a fáze 4. Ve dvou cílených kardiovaskulárních studiích bylo léčeno celkem 10 134 pacientů, přičemž střední hodnota doby expozice byla 149 týdnů (střední hodnota doby expozice byla 223 týdnů ve studii CANVAS a 94 týdnů ve studii CANVAS-R), a ve 12 dvojité zaslepených klinických studiích fáze 3 a fáze 4 bylo léčeno 8 114 pacientů, kteří byli sledováni po střední hodnotu doby 49 týdnů.

Primární hodnocení bezpečnosti a snášenlivosti bylo provedeno pomocí souhrnné analýzy (n = 2 313) čtyř 26týdenních placebem kontrolovaných klinických studií (monoterapie a přídatná léčba k metforminu, metforminu a derivátu sulfonylurey, a metforminu a pioglitazonu). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby byly hypoglykemie v kombinaci s inzulínem nebo derivátem sulfonylurey, vulvovaginální kandidóza, infekce močových cest a polyurie nebo polakisurie (tj. časté močení). Nežádoucí účinky vedoucí k ukončení léčby u $\geq 0,5$ % ze všech pacientů léčených kanagliflozinem v těchto studiích byly vulvovaginální kandidóza (0,7 % pacientek) a balanitida nebo balanopostitida (0,5 % pacientů). K posouzení hlášených nežádoucích účinků a pro identifikaci

nežádoucích účinků byly provedeny další analýzy bezpečnosti (zahrnující dlouhodobé údaje) z celého programu s kanagliflozinem (placebem a aktivní látkou kontrolované studie) (viz tabulka 1) (viz body 4.2 a 4.4).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

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

Tabulka 1: Seznam nežádoucích účinků (MedDRA) s placebem a aktivním komparátorem kontrolovaných studií^a a z postmarketingových zkušeností	
<i>Třídy orgánových systémů</i>	Nežádoucí účinek
Frekvence	
<i>Poruchy imunitního systému</i>	
vzácné	Anafylaktické reakce ^d
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	
velmi časté	Hypoglykemie v kombinaci s inzulínem nebo derivátem sulfonylurey ^{***}
méně časté	Dehydratace*
vzácné	Diabetická ketoacidóza ^{***,d}
<i>Poruchy nervového systému</i>	
méně časté	Posturální závrat [*] , synkopa*
<i>Cévní poruchy</i>	
méně časté	Hypotenze*, ortostatická hypotenze*
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
časté	Zácpa, žízeň ^b , nauzea
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	
méně časté	Vyrážka ^c , kopřivka
vzácné	Angioedém ^d
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>	
méně časté	Zlomenina kosti ^c
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	
časté	Polyurie nebo polakisurie ^f , infekce močových cest ^{***} (pyelonefritida a uroseps byla nahlášena během postmarketingového sledování)
méně časté	Renální selhání ^d (zejména v souvislosti s deplecí objemu)
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	
velmi časté	Vulvovaginální kandidóza ^{***,g}
časté	Balanitida anebo balanopostitida ^{***,h}
<i>Vyšetření</i>	
časté	Dyslipidemie ⁱ , zvýšení hematokritu ^{***,j}
méně časté	Zvýšené hladiny kreatininu v krvi ^{***,k} , zvýšené hladiny urey v krvi ^{***,l} , zvýšené hladiny draslíku v krvi ^{***,m} , zvýšení hladiny fosfátů v krvi ⁿ
<i>Chirurgické a léčebné postupy</i>	
méně časté	Amputace dolní končetiny (především prstu na noze a části chodidla) zejména u pacientů s vysokým rizikem srdečního onemocnění ^{**}

- * Spojené s deplecí objemu; viz bod 4.4 a popis nežádoucího účinku dále.
- ** Viz bod 4.4 a popis nežádoucího účinku dále.
- *** Viz popis nežádoucího účinku dále
- a Profil údajů o bezpečnosti z jednotlivých pivotních studií (včetně studií u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin, starších pacientů [≥ 55 let věku až ≤ 80 let věku]; pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem) byl většinou konzistentní s nežádoucími účinky uvedenými v této tabulce.
- b Žízeň zahrnuje pojmy žízeň, sucho v ústech a polydipsie.
- c Vyrážka zahrnuje pojmy erytematózní vyrážka, generalizovaná vyrážka, makulární vyrážka, makulo-papulózní vyrážka, papulózní vyrážka, svědivá vyrážka, pustulózní vyrážka a vezikulární vyrážka.
- d Z postmarketingových zkušeností s kanagliflozinem.
- e Souvisí se zlomeninami kostí; viz popis nežádoucího účinku dále.
- f Polyurie nebo polakisurie zahrnují pojmy polyurie, polakisurie, nucení na močení, nykturie a zvýšení objemu moči.
- g Vulvovaginální kandidóza zahrnuje pojmy vulvovaginální kandidóza, vulvovaginální mykotická infekce, vulvovaginitida, vaginální infekce, vulvitida a genitální mykotická infekce.
- h Balanitida nebo balanopostitida zahrnují pojmy balanitida, balanopostitida, kandidózní balanitida a genitální mykotická infekce.
- i Průměrné procentuální zvýšení proti počáteční hodnotě bylo pro kanagliflozin 100 mg a 300 mg v porovnání s placebem následující: celkový cholesterol 3,4 % a 5,2 % *versus* 0,9 %; HDL cholesterol 9,4 % a 10,3 % *versus* 4,0 %; LDL cholesterol 5,7 % a 9,3 % *versus* 1,3 %; non HDL cholesterol 2,2 % a 4,4 % *versus* 0,7 %; triglyceridy 2,4 % a 0,0 % *versus* 7,6 %.
- j Průměrné změny proti počáteční hodnotě hematokritu byly 2,4 % a 2,5 % pro kanagliflozin 100 mg resp. 300 mg v porovnání s 0,0 % pro placebo.
- k Průměrné procentuální změny proti počáteční hodnotě kreatininu byly 2,8 % a 4,0 % pro kanagliflozin 100 mg resp. 300 mg v porovnání s 1,5 % pro placebo.
- l Průměrné procentuální změny proti počáteční hodnotě dusíku močoviny v krvi byly 17,1 % a 18,0 % pro kanagliflozin 100 mg resp. 300 mg v porovnání s 2,7 % pro placebo.
- m Průměrné procentuální změny proti počáteční hodnotě draslíku v krvi byly 0,5 % a 1,0 % pro kanagliflozin 100 mg resp. 300 mg v porovnání s 0,6 % pro placebo.
- n Průměrné procentuální změny proti počáteční hodnotě fosfátů v krvi byly 3,6 % a 5,1 % pro kanagliflozin 100 mg resp. 300 mg v porovnání s 1,5 % pro placebo.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Amputace v oblasti dolní končetiny

U pacientů s diabetem typu 2 s prokázanou kardiovaskulární chorobou nebo s nejméně dvěma rizikovými faktory kardiovaskulární choroby byl podle pozorování v integrovaném programu CANVAS sestávajícím ze studií CANVAS a CANVAS-R, což byly dvě velké, dlouhodobé, randomizované, placebem kontrolované studie hodnotící 10 134 pacientů, kanagliflozin spojen s přibližně dvojnásobně zvýšeným rizikem amputace oblasti dolní končetiny. Rozdíly se projeví již v prvních 26 týdnech léčby. Pacienti ve studiích CANVAS a CANVAS-R byli sledováni v průměru 5,7, respektive 2,1 roku. Bez ohledu na léčbu kanagliflozinem nebo placebem bylo riziko amputace nejvyšší u pacientů se základní anamnézou předchozí amputace, periferním cévním onemocněním a neuropatií. Riziko amputace v oblasti dolní končetiny nebylo závislé na dávce. Výsledky integrovaného programu CANVAS ohledně amputací jsou uvedeny v tabulce 2. V jiných studiích provedených u diabetu typu 2 s kanagliflozinem, do kterých byla zařazena obecná diabetická populace 8 114 pacientů nebyl žádný rozdíl v riziku amputace v oblasti dolní končetiny v porovnání s kontrolou pozorován.

Tabulka 2: Integrovaná analýza amputací ve studiích CANVAS a CANVAS-R

	Placebo N = 4344	Kanagliflozin N = 5790
Celkový počet subjektů s příhodami, n (%)	47 (1,1)	140 (2,4)
Míra incidence (na 100 subjektoroků)	0,34	0,63
Poměr rizik (95% CI) vs. placebo		1,97 (1,41, 2,75)
Drobná amputace, n (%) *	34/47 (72,3)	99/140 (70,7)
Velká amputace, n (%) †	13/47 (27,7)	41/140 (29,3)

Poznámka: četnost je založena na počtu pacientů s nejméně jednou amputací a nikoli na celkovém počtu amputačních příhod. Doba sledování pacienta se počítá od 1. dne do data první amputační příhody. U některých pacientů byla provedena více než jedna amputace. Procento drobných a velkých amputací je založeno na nejvyšší úrovni amputace u jednoho pacienta.

* Prst na noze a část chodidla

† Kotník, pod a nad kolenem

U subjektů s amputací byly v obou léčebných skupinách nejčastějšími místy amputace prsty na nohou a část chodidla (71 %) (viz tabulka 2). Vícečetné amputace (některé postihující obě dolní končetiny) byly v obou léčebných skupinách pozorovány zřídka a v podobném poměru.

V obou léčebných skupinách byly nejčastějšími zdravotními příhodami spojenými s potřebou amputace infekce dolních končetin, vředy na diabetické noze, periferní arteriální choroba a gangréna (viz bod 4.4).

Nežádoucí účinky spojené s deplecí objemu

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

V jedné z cílených dlouhodobých kardiovaskulárních studií (CANVAS), která většinou zahrnovala starší pacienty s vyšší četností komplikací souvisejících s diabetem, byla míra incidence nežádoucích účinků spojených s deplecí objemu 2,3 příhody na 100 pacientoroků u kanagliflozinu 100 mg, 2,9 příhody na 100 pacientoroků u kanagliflozinu 300 mg a 1,9 příhody na 100 pacientoroků u placeba.

K posouzení rizikových faktorů těchto nežádoucích účinků byla provedena větší souhrnná analýza (n = 12 441) u pacientů ze 13 kontrolovaných studií fáze 3 a fáze 4, které zahrnovaly obě dávky kanagliflozinu. Podle této souhrnné analýzy měli vyšší četnost těchto nežádoucích účinků pacienti na kličkových diureticích, pacienti s výchozí eGFR 30 ml/min/1,73 m² až < 60 ml/min/1,73 m² a pacienti ve věku ≥ 75 let. U pacientů na kličkových diureticích byla míra incidence 5,0 příhody na 100 pacientoroků expozice u kanagliflozinu 100 mg, 5,7 příhody u kanagliflozinu 300 mg oproti kontrolní skupině, kde byla 4,1 příhody na 100 pacientoroků expozice. U pacientů s výchozí eGFR 30 ml/min/1,73 m² až < 60 ml/min/1,73 m² byly míry incidence 5,2 příhody na 100 pacientoroků expozice u kanagliflozinu 100 mg a 5,4 příhody u kanagliflozinu 300 mg oproti kontrolní skupině, kde byla 3,1 příhody. U pacientů ve věku ≥ 75 let byly míry incidence 5,3 příhody na 100 pacientoroků expozice u kanagliflozinu 100 mg a 6,1 příhody u kanagliflozinu 300 mg oproti kontrolní skupině, kde byla 2,4 příhody (viz body 4.2 a 4.4).

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

Hypoglykemie u přídatné léčby s inzulinem nebo inzulinovými sekretagogy

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

Genitální mykotické infekce

Vulvovaginální kandidóza (včetně vulvovaginitidy a vulvovaginální mykotické infekce) byla hlášena u 10,4 % patientek léčených kanagliflozinem 100 mg a u 11,4 % patientek léčených kanagliflozinem 300 mg ve srovnání s 3,2 % u patientek dostávajících placebo. Většina hlášení vulvovaginální

kandidózy se vyskytla během prvních čtyř měsíců léčby kanagliflozinem. Mezi pacientkami užívajícími kanagliflozin se u 2,3 % vyskytla více než jedna infekce. Celkem 0,7 % všech pacientek ukončilo léčbu kanagliflozinem kvůli vulvovaginální kandidóze (viz bod 4.4). V programu CANVAS ve skupině s kanagliflozinem byl medián doby trvání infekce delší oproti skupině s placebem.

Kandidová balanitida nebo balanopostitida se u mužských pacientů vyskytovaly v míře 2,98 příhody na 100 pacientoroků u kanagliflozinu a 0,79 příhody na 100 pacientoroků u placeba. Mezi pacienty užívajícími kanagliflozin se u 2,4 % vyskytla více než jedna infekce. K vysazení kanagliflozinu kvůli kandidové balanitidě nebo balanopostitidě došlo v míře 0,37 příhody na 100 pacientoroků. Fimóza byla hlášena v míře 0,39 příhody na 100 pacientoroků u kanagliflozinu a 0,07 příhody na 100 pacientoroků u placeba. Obřízka byla provedena s mírou 0,31 příhody na 100 pacientoroků u kanagliflozinu a 0,09 příhody na 100 pacientoroků u placeba (viz bod 4.4).

Infekce močových cest

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

Zlomenina kosti

V kardiovaskulární studii (CANVAS) s 4 327 léčenými subjekty s prokázanou kardiovaskulární chorobou nebo s nejméně dvěma rizikovými faktory kardiovaskulární choroby byla míra incidence všech přisouzených kostních zlomenin 1,6; 1,8 a 1,1 na 100 pacientoroků sledování při léčbě kanagliflozinem 100 mg, kanagliflozinem 300 mg, respektive placebem, s nepříznivou bilancí fraktur, které se vyskytly do 26 týdnů od počátku léčby. Ve druhé kardiovaskulární studii (CANVAS-R) u 5 807 léčených subjektů s prokázanou kardiovaskulární chorobou nebo s nejméně 2 rizikovými faktory kardiovaskulární choroby byly míry incidence u všech přisouzených zlomenin kostí 1,1 příhody na 100 pacientoroků u kanagliflozinu a 1,3 příhody na 100 pacientoroků u placeba. V jiné studii s diabetes mellitus typu II s kanagliflozinem, která zahrnovala univerzální populaci s diabetem v počtu 8 114 pacientů, nebyl zjištěn rozdíl v riziku fraktur spojených s kontrolami. Míry incidence u všech přisouzených zlomenin kostí byly 1,2 příhody na 100 pacientoroků u kanagliflozinu a 1,1 příhody na 100 pacientoroků u kontroly. Po 104 týdnech léčby kanagliflozin neměl nežádoucí vliv na minerální hustotu kostí.

Zvláštní populace

Starší osoby (≥ 65 let)

Ve sloučené analýze 13 placebem kontrolovaných a aktivní látkou kontrolovaných klinických studií kanagliflozinu byl bezpečnostní profil u starších pacientů celkově podobný profilu u mladších pacientů. Pacienti ve věku ≥ 75 let měli vyšší výskyt nežádoucích účinků spojených s deplecí objemu (jako posturální závrať, ortostatická hypotenze, hypotenze) s mírami incidence 5,3 příhody na 100 pacientotoků expozice u kanagliflozinu 100 mg, 6,1 u kanagliflozinu 300 mg, resp. 2,4 v kontrolní skupině. Snížení eGFR (-3,4 a -4,7 ml/min/1,73 m²) byla hlášena u kanagliflozinu 100 mg, resp. 300 mg ve srovnání s placebovou kontrolní skupinou (-4,2 ml/min/1,73 m²). Střední hodnoty výchozí hodnoty eGFR byly 62,5 ml/min/1,73 m² u kanagliflozinu 100 mg, 64,7 ml/min/1,73 m² u kanagliflozinu 300 mg a 63,5 ml/min/1,73 m² v kontrolní skupině (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s počátečním eGFR < 60 ml/min/1,73 m² byl vyšší výskyt nežádoucích účinků spojených s deplecí objemu (např. posturální závrať, ortostatická hypotenze, hypotenze) s mírami incidence na 100 pacientoroků expozice 5,3 u kanagliflozinu 100 mg, 5,1 u kanagliflozinu 300 mg, resp. 3,1 u placeba (viz body 4.2 a 4.4).

Celková míra incidence zvýšených hladin draslíku v séru byl vyšší u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin s mírami incidence na 100 pacientoroků expozice 4,9 příhody u kanagliflozinu

100 mg, 6,1 příhody u kanagliflozinu 300 mg, resp. 5,4 u placeba. Celkově byla zvýšení přechodná a nevyžadovala žádnou specifickou léčbu.

U pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin bylo pozorováno zvýšení sérového kreatininu o 9,2 $\mu\text{mol/l}$ a BUN přibližně o 1,0 mmol/l u obou dávek kanagliflozinu. Míry incidence vyšších snížení eGFR ($> 30\%$) kdykoli během léčby na 100 pacientoroků expozice byly 7,3 u kanagliflozinu 100 mg, 8,1 příhody u kanagliflozinu 300 mg, resp. 6,5 příhody u placeba. Ohledně poslední hodnoty změřené po výchozí hodnotě byly míry incidence takovýchto poklesů 3,3 příhody na 100 pacientoroků expozice u pacientů léčených kanagliflozinem 100 mg, 2,7 příhody u kanagliflozinu 300 mg a 3,7 příhody u placeba (viz bod 4.4).

U pacientů léčených kanagliflozinem došlo bez ohledu na výchozí eGFR k počátečnímu poklesu střední hodnoty eGFR. Následně se eGFR během pokračující léčby udržovala nebo postupně zvyšovala. Střední hodnota eGFR se po vysazení léčby vrátila k výchozím hodnotám, což naznačuje, že v těchto změnách renálních funkcí hraje roli hemodynamické změny.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

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

Léčba

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetika, antidiabetika kromě inzulínů, ATC kód: A10BK02.

Mechanismus účinku

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

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

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

Farmakodynamické účinky

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

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Nedílnou součástí léčby diabetu typu 2 je jak zlepšení kontroly glykemie, tak snížení kardiovaskulární morbidity a mortality.

Glykemická účinnost a bezpečnost

Celkem 10 501 pacientů s diabetem typu 2 se účastnilo deseti dvojitě zaslepených kontrolovaných klinických studií účinnosti a bezpečnosti provedených k vyhodnocení účinků přípravku Invokana na kontrolu glykemie. Rozdělení podle rasy bylo 72 % bělochů, 16 % Asiatů, 5 % černochů a 8 % ostatní skupiny. 17 % pacientů byli Hispánci. 58 % pacientů byli muži. Průměrný věk pacientů byl 59,5 let (rozpětí 21 let až 96 let); 3 135 pacientů bylo ve věku ≥ 65 let a 513 pacientů bylo ve věku ≥ 75 let. 58 % pacientů mělo body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m². V klinickém vývojovém programu bylo hodnoceno 1 085 pacientů s výchozí eGFR 30 ml/min/1,73 m² až < 60 ml/min/1,73 m².

Placebem kontrolované studie

Kanagliflozin byl hodnocen jako monoterapie, ve dvojkombinaci s metforminem, ve dvojkombinaci s derivátem sulfonylurey, v trojkombinaci s metforminem a derivátem sulfonylurey, v trojkombinaci s metforminem a pioglitazonem a jako přídatná léčba s inzulinem (tabulka 3). Celkově poskytl kanagliflozin klinicky a statisticky významné ($p < 0,001$) výsledky ve srovnání s placebem v kontrole glykemie, včetně HbA_{1c}, v procentu pacientů, kteří dosáhli HbA_{1c} < 7 %, ve změně hladiny glukózy v plazmě na lačno (FPG) a ve 2hodinové postprandiální glukóze (PPG). Dále byla ve srovnání s placebem pozorována snížení tělesné hmotnosti a systolického tlaku krve.

Dále byl kanagliflozin studován v trojkombinaci s metforminem a sitagliptinem a dávkován pomocí titračního režimu se zahajovací dávkou 100 mg a titrací na 300 mg již v 6. týdnu u pacientů

vyžadujících další kontrolu glykemie, kteří měli odpovídající eGFR a snášeli kanagliflozin 100 mg (tabulka 3). Kanagliflozin dávkovaný pomocí titračního režimu vedl při kontrole glykemie v porovnání s placebem ke klinicky a statisticky významným ($p < 0,001$) výsledkům, včetně HbA_{1c} a změny od výchozích hodnot plazmatické glukosy nalačno (FPG), a ke statisticky významnému ($p < 0,01$) zlepšení procenta pacientů, kteří dosáhli HbA_{1c} < 7 %. Navíc byla v porovnání s placebem pozorována snížení tělesné hmotnosti a systolického krevního tlaku.

Tabulka 3: Výsledky účinnosti oproti placebu – kontrolované klinické studie^a

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

Počáteční (průměr) v kg	93,5	93,5	90,8
Změna od počátku v % (upravený průměr)	-2,1	-2,6	-0,7
Rozdíl proti placebu (upravený průměr) (95% CI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Doplňková léčba s inzulinem^d (18 týdnů)			
	Kanagliflozin + inzulin		Placebo + inzulin (n = 565)
	100 mg (n = 566)	300 mg (n = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Počáteční (průměr)	8,33	8,27	8,20
Změna od počátku (upravený průměr)	-0,63	-0,72	0,01
Rozdíl proti placebu (upravený průměr) (95% CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
Pacienti (%) dosáhnuvší HbA_{1c} < 7 %	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Tělesná hmotnost			
Počáteční (průměr) v kg	96,9	96,7	97,7
Změna od počátku v % (upravený průměr)	-1,8	-2,3	0,1
Rozdíl proti placebu (upravený průměr) (95% CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c
Trojkombinace s metforminem a sitagliptinem^e (26 týdnů)			
	Kanagliflozin + metformin a sitagliptin^g (n = 107)		Placebo + metformin a sitagliptin (n = 106)
HbA_{1c} (%)			
Počáteční (průměr)	8,53		8,38
Změna od počátku (upravený průměr)	-0,91		-0,01
Rozdíl proti placebu (upravený průměr) (95% CI)	-0,89 ^b (-1,19; -0,59)		
Pacienti (%) dosáhnuvší HbA_{1c} < 7 %	32 ^f		12
Hladina plazmatické glukózy nalačno (mg/dl)			
Počáteční (průměr)	186		180
Změna od počátku (upravený průměr)	-30		-3
Rozdíl proti placebu (upravený průměr) (95% CI)	-27 ^b (-40; -14)		
Tělesná hmotnost			
Počáteční (průměr) v kg	93,8		89,9
Změna od počátku v % (upravený průměr)	-3,4		-1,6
Rozdíl proti placebu (upravený průměr) (95% CI)	-1,8 ^b (-2,7; -0,9)		

^a Intent-to-treat populace za použití posledního pozorování ve studii před podáním záchranné glykemické léčby.

^b p < 0,001 ve srovnání s placebem.

^c Neaplikovatelné.

^d Kanagliflozin jako přídatná léčba k inzulinu (s dalším antidiabetikem nebo bez něj).

^e Kanagliflozin 100 mg titrovaný na 300 mg

^f p < 0,01 v porovnání s placebem

^g 90,7 % subjektů ve skupině léčené kanagliflozinem bylo titrováno na 300 mg

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

Aktivní látkou kontrolované studie

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

Tabulka 4: Výsledky účinnosti z aktivní látkou kontrolovaných klinických studií^a

Srovnání s glimepiridem v dvojkombinaci s metforminem (52 týdnů)			
	Kanagliflozin + metformin		Glimepirid (titrovaný) + metformin (n = 482)
	100 mg (n = 483)	300 mg (n = 485)	
HbA_{1c} (%)			
Počáteční (průměr)	7,78	7,79	7,83
Změna od počátku (upravený průměr)	-0,82	-0,93	-0,81
Rozdíl proti glimepiridu (upravený průměr) (95% CI)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
Pacienti (%) dosáhnuvší HbA_{1c} < 7 %	53,6	60,1	55,8
Tělesná hmotnosti			
Počáteční (průměr) v kg	86,8	86,6	86,6
Změna od počátku v % (upravený průměr)	-4,2	-4,7	1,0
Rozdíl proti glimepiridu (upravený průměr) (95% CI)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c
Srovnání se sitagliptinem v trojkombinaci s metforminem a derivátem sulfonylurey (52 týdnů)			
	Kanagliflozin 300 mg + metformin a derivát sulfonylurey (n = 377)		Sitagliptin 100 mg + metformin a derivát sulfonylurey (n = 378)
HbA_{1c} (%)			
Počáteční (průměr)	8,12		8,13
Změna od počátku v % (upravený průměr)	-1,03		-0,66
Rozdíl proti sitagliptinu (upravený průměr) (95% CI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)		N/A ^c
Pacienti (%) dosáhnuvší HbA_{1c} < 7 %	47,6		35,3
Tělesná hmotnost			
Počáteční (průměr) v kg	87,6		89,6
Změna od počátku v % (upravený průměr)	-2,5		0,3

Rozdíl proti sitagliptinu (upravený průměr) (95% CI)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/A ^c
--	-----------------------------------	------------------

^a Intent-to-treat populace za použití posledního pozorování ve studii před podáním záchranné glykemické léčby.

^b $p < 0,05$.

^c Neaplikovatelné.

^d $p < 0,001$.

Kanagliflozin jako zahajovací kombinační léčba s metforminem

Kanagliflozin byl hodnocen v kombinaci s metforminem jako zahajovací kombinační léčba u pacientů s diabetem typu 2, u kterých dieta a cvičení nevedly k úspěchu. Kanagliflozin 100 mg a kanagliflozin 300 mg v kombinaci s metforminem XR vedly v porovnání s příslušnými dávkami kanagliflozinu (100 mg a 300 mg) samotného nebo metforminu XR samotného ke statisticky významně většímu zlepšení HbA_{1c} (tabulka 5).

Tabulka 5: výsledky 26 týdnů trvající, aktivním komparátorem kontrolované klinické studie kanagliflozinu jako zahajovací kombinační léčby s metforminem*

Parametr účinnosti	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} (%)					
Počáteční (průměr)	8,81	8,78	8,77	8,83	8,90
Změna od počátku (upravený průměr)	-1,30	-1,37	-1,42	-1,77	-1,78
Rozdíl proti kanagliflozinu 100 mg (upravený průměr) (95% CI) †				-0,40‡ (-0,59; -0,21)	
Rozdíl proti kanagliflozinu 300 mg (upravený průměr) (95% CI) †					-0,36‡ (-0,56; -0,17)
Rozdíl proti metforminu XR (upravený průměr) (95% CI) †		-0,06‡ (-0,26; 0,13)	-0,11‡ (-0,31; 0,08)	-0,46‡ (-0,66; -0,27)	-0,48‡ (-0,67; -0,28)
Procento pacientů, kteří dosáhli HbA_{1c} < 7 %	43	39	43	50 ^{§§}	57 ^{§§}
Tělesná hmotnost					
Počáteční (průměr) v kg	92,1	90,3	93,0	88,3	91,5

% změny počáteční hodnoty (upravený průměr)	-2,1	-3,0	-3,9	-3,5	-4,2
Rozdíl proti metforminu XR (upravený průměr) (95% CI) [†]		-0,9 ^{§§} (-1,6; -0,2)	-1,8 [§] (-2,6; -1,1)	-1,4 [‡] (-2,1; -0,6)	-2,1 [‡] (-2,9; -1,4)

* Intent-to-treat populace

[†] Průměr získaný metodou nejmenších čtverců upravený na kovariáty včetně výchozí hodnoty a stratifikačního faktoru

[‡] Upravená hodnota p = 0,001

[§] Upravená hodnota p < 0,01

^{§§} Upravená hodnota p < 0,05

Zvláštní populace

Ve třech studiích provedených u zvláštních populací (starší pacienti, pacienti s eGFR 30 ml/min/1,73 m² až < 50 ml/min/1,73 m² a pacienti s vysokým rizikem kardiovaskulárního onemocnění) byl kanagliflozin přidán k současné antidiabetické léčbě (dieta, monoterapie nebo kombinovaná léčba).

Starší osoby

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

Pacienti s eGFR 45 ml/min/1,73 m² až < 60 ml/min/1,73 m²

V souhrnné analýze pacientů s počátečním eGFR 45 ml/min/1,73 m² až < 60 ml/min/1,73 m² (n = 721) bylo pozorováno klinicky významné snížení HbA_{1c}, ve srovnání s placebem -0,47 % u kanagliflozinu 100 mg a -0,52 % u kanagliflozinu 300 mg. U pacientů s počátečním eGFR 45 ml/min/1,73 m² až < 60 ml/min/1,73 m² se projevila ve srovnání s placebem zlepšení tělesné hmotnosti -1,8 % u kanagliflozinu 100 mg a -2,0% u kanagliflozinu 300 mg.

Většina pacientů s počátečním eGFR 45 ml/min/1,73 m² až < 60 ml/min/1,73 m² byla na inzulinu a/nebo na derivátu sulfonylurey [85 % (614/721)]. V souladu s očekávaným vzestupem hypoglykemie, pokud je látka nespojovaná s epizodou/příhodou hypoglykemie přidána k inzulinu a/nebo derivátu sulfonylurey, byl tento vzestup pozorován, byl-li kanagliflozin přidán k inzulinu a/nebo derivátu sulfonylurey (viz bod 4.8).

Glukóza v plazmě nalačno

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

Postprandiální glukóza

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

Tělesná hmotnost

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

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

Krevní tlak

V placebem kontrolovaných studiích vedla léčba kanagliflozinem v dávce 100 mg a 300 mg ke středním hodnotám poklesu systolického krevního tlaku o 3,9 mmHg, respektive o 5,3 mmHg v porovnání s placebem (pokles o 0,1 mmHg) a k menšímu vlivu na diastolický krevní tlak se střední hodnotou změny u kanagliflozinu 100 mg a 300 mg -2,1 mmHg, respektive -2,5 mmHg v porovnání s placebem (-0.3 mmHg). Nebyla zaznamenána žádná výrazná změna srdeční frekvence.

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

Podstudie provedená u pacientů s výchozí hodnotou HbA_{1c} > 10 až ≤ 12% s kanagliflozinem v monoterapii vedla ke snížením výchozích hodnot HbA_{1c} (neupraveno pro placebo) o 2,13 % u kanagliflozinu 100 mg a o 2,56 % u kanagliflozinu 300 mg.

Kardiovaskulární výsledky

Vliv kanagliflozinu na kardiovaskulární příhody u dospělých s diabetem typu 2 s prokázanou kardiovaskulární chorobou nebo kardiovaskulární chorobou ohrožených (dva nebo více kardiovaskulárních rizikových faktorů) byl hodnocen v programu CANVAS (integrována analýza studií CANVAS a CANVAS-R). Tyto studie byly multicentrické, mezinárodní, randomizované, dvojité zaslepené s paralelní skupinou s podobnými kritérii pro zařazení a nezařazení a populacemi pacientů. Program CANVAS porovnával riziko velké nežádoucí kardiovaskulární příhody definované jako množina sestávající z kardiovaskulární smrti, nefatálního infarktu myokardu a nefatální mrtvice u kanagliflozinu a u placebo na pozadí standardních způsobů léčby diabetu a aterosklerotické kardiovaskulární choroby.

Ve studii CANVAS byly subjekty náhodně zařazeny v poměru 1:1:1 do skupiny léčené kanagliflozinem 100 mg, kanagliflozinem 300 mg nebo odpovídajícím placebem. Ve studii CANVAS-R byly subjekty náhodně zařazeny v poměru 1:1 do skupiny léčené kanagliflozinem 100 mg nebo odpovídajícím placebem, přičemž po 13. týdnu byla povolena titrace na 300 mg (na základě snášenlivosti a glykemických potřeb). Současné antidiabetické a aterosklerotické terapie mohly být upraveny podle standardů léčby těchto chorob.

Bylo léčeno celkem 10 134 pacientů (4 327 ve studii CANVAS a 5 807 ve studii CANVAS-R; celkem bylo 4 344 náhodně zařazeno do skupin léčených placebem a 5 790 do skupin léčených kanagliflozinem), přičemž střední hodnota doby expozice byla 149 týdnů (střední hodnota doby

expozice byla 223 týdnů ve studii CANVAS a 94 týdnů ve studii CANVAS-R). Vitální status byl v rámci obou studií získán u 99,6 % subjektů. Střední hodnota věku byla 63 let, přičemž 64 % byli muži. Šedesát šest procent subjektů mělo v anamnéze prokázanou kardiovaskulární chorobu, přičemž 56 % mělo v anamnéze ischemickou chorobu srdeční, 19 % cerebrovaskulární chorobu a 21 % periferní cévní chorobu; 14 % mělo v anamnéze srdeční selhání.

Výchozí střední hodnota HbA_{1c} byla 8,2 % a střední hodnota doby trvání diabetu byla 13,5 roku.

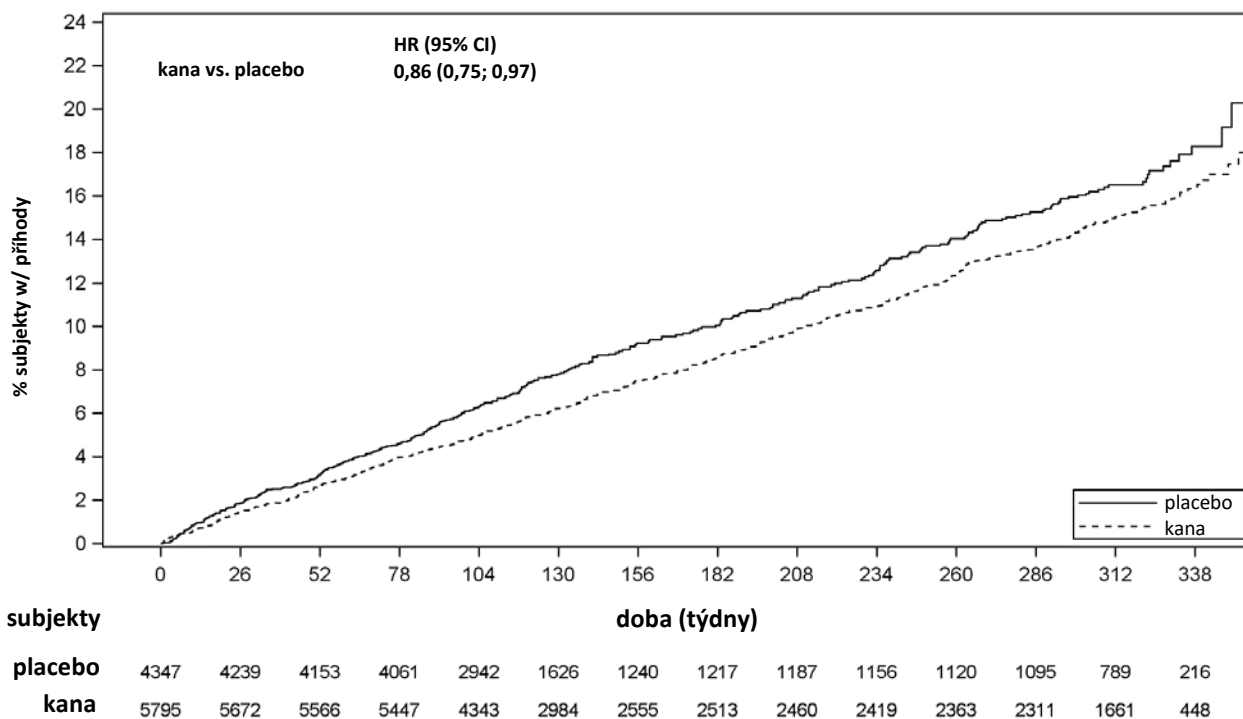
Výchozí renální funkce byly normální nebo mírně zhoršené u 80 % pacientů a středně zhoršené u 20 % pacientů (střední hodnota eGFR 77 ml/min/1,73 m²). Při zařazení byli pacienti léčeni jedním nebo více antidiabetiky včetně metforminu (77 %), inzulinu (50 %) a derivátem sulfonylurey (43 %).

Primárními kritérii hodnocení v programu CANVAS byla doba do prvního výskytu velké nežádoucí kardiovaskulární příhody. Sekundárními kritérii hodnocení v rámci sekvenčního testování podmíněné hypotézy byla mortalita ze všech příčin a kardiovaskulární mortalita.

Pacienti v souhrnných skupinách léčených kanagliflozinem (souhrnná analýza kanagliflozinu 100 mg, kanagliflozinu 300 mg a kanagliflozinu titrovaného ze 100 mg na 300 mg) měli v porovnání s placebem nižší míru velké nežádoucí kardiovaskulární příhody: 2,69 *versus* 3,15 pacientů na 100 pacientoroků (poměr rizik v souhrnné analýze: 0,86; 95% interval spolehlivosti (0,75, 0,97).

Na základě Kaplan-Meierovy křivky průběhu prvního výskytu velké nežádoucí kardiovaskulární příhody, která je uvedena dále, bylo snížení velké nežádoucí kardiovaskulární příhody ve skupině léčené kanagliflozinem pozorováno již ve 26. týdnu a po zbytek studie se udrželo (viz obrázek 1).

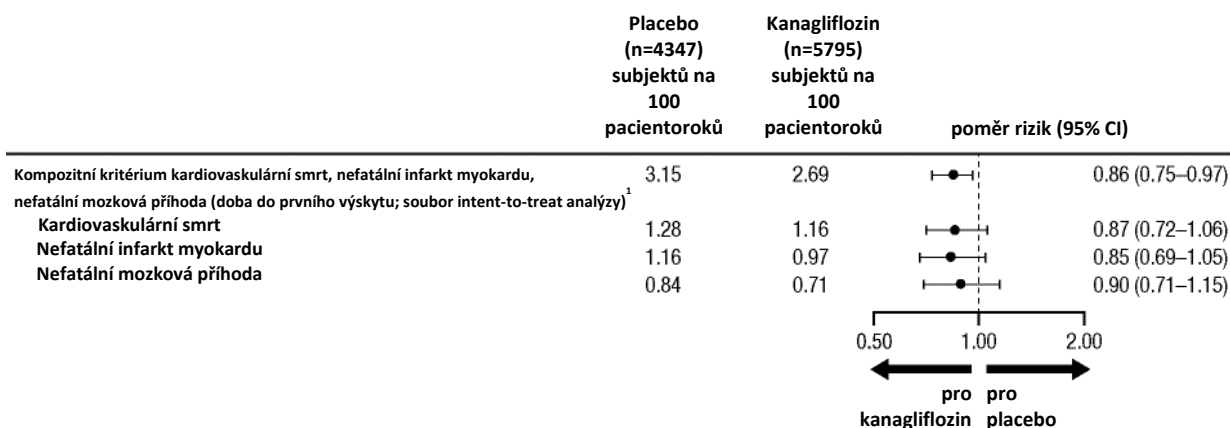
Obrázek 1: doba do prvního výskytu velké nežádoucí kardiovaskulární příhody



2 011 pacientů mělo eGFR 30 až < 60 ml/min/1,73 m². Zjištění ohledně velké nežádoucí kardiovaskulární příhody u této podskupiny byla konzistentní s celkovými zjištěními.

Každá složka velké nežádoucí kardiovaskulární příhody pozitivně přispívala k celkové množině, jak je ukázáno na obrázku 2. Výsledky ohledně 100mg a 300mg dávek kanagliflozinu byly konzistentní s výsledky skupin s kombinovanou dávkou.

Obrázek 2: vliv léčby na primární složené kritérium hodnocení a jeho složky



¹ Hodnota P pro superioritu (dvoustranná) = 0,0158.

Mortalita ze všech příčin

V kombinované skupině léčené kanagliflozinem byl poměr rizik u mortality ze všech příčin v porovnání s placebem 0,87 (0,74, 1,01).

Srdeční selhání vyžadující hospitalizaci

Kanagliflozin v porovnání s placebem snižoval riziko srdečního selhání vyžadujícího hospitalizaci (poměr rizik: 0,67; 95% interval spolehlivosti (0,52, 0,87)).

Renální kritéria hodnocení

Ve studii CANVAS-R snižovala léčba kanagliflozinem progresi albuminurie, což je marker poškození ledvin, a progresi diabetické nefropatie. Kanagliflozin v porovnání s placebem snižoval pokles eGFR.

Renální endpointy

V programu CANVAS, byl v době do výskytu první přisouzené nefropatické příhody (zdvojnásobení sérového kreatininu, potřeba renální substituční terapie a renální smrt) poměr rizik 0,53 (95:CI 0,33; 0,84) pro kanagliflozin (0,15 příhod na 100 pacientoroků) oproti placebo (0,28 příhod na 100 pacientoroků). U pacientů s výchozí normoalbuminurií nebo mikroalbuminurií snížil kanagliflozin progresi albuminurie o 25,8 % oproti 29,2 % u placeba (HR: 0,73; 95% CI: 0,67; 0,79).

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

300 mg. Kanagliflozin nevykazuje farmakokinetiku závislou na čase a po opakovaném podání dávek 100 mg a 300 mg se hromadí v plazmě až do 36 %.

Absorpce

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

Distribuce

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

Biotransformace

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

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

Eliminace

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

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

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

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

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

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

o 50 % u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, byla však podobná u subjektů s ESRD a zdravých dobrovolníků.

Kanagliflozin je dialýzou odstraňován zanedbatelně.

Poruchou funkce jater

U pacientů s Child-Pugh třídy A (lehkou poruchou funkce jater) byly po jednorázovém podání kanagliflozinu v dávce 300 mg poměry geometrických průměrů C_{max} a AUC_{∞} 107 %, resp. 110 % a u pacientů s Child-Pugh třídy B (středně těžká porucha funkce jater) byly 96 %, resp. 111 % ve srovnání se subjekty s normální funkcí jater.

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

Starší osoby (≥ 65 let)

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

Pediatrická populace

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

Další zvláštní skupiny populace

Farmakogenetika

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

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

V pre a postnatálních vývojových studiích byl kanagliflozin podáván samicím potkanů od 6. dne březosti do 20. dne laktace, což mělo za následek snížení tělesné hmotnosti u mužského a ženského potomstva při toxických dávkách u matky > 30 mg/kg/den (expozice kanagliflozinu $\geq 5,9$ násobkem expozice u člověka při MHRD). Toxicita matky byla omezena na snížení tělesné hmotnosti.

Studie provedené u mláďat potkanů, kterým byl podáván kanagliflozin ode dne 1 až do dne 90 po narození, nevykazovaly zvýšenou citlivost ve srovnání s účinky, jaké byly pozorovány u dospělých potkanů. Nicméně byla pozorována dilatace ledvinné pánvičky s NOEL (No Observed Effect Level) při expozicích odpovídajících 2,4 - 0,6násobku klinické expozice při dávce 100 mg a 300 mg, která se plně neupravila během 1měsíčního období zotavení. Trvalé poškození ledvinné tkáně u mláďat potkanů lze s největší pravděpodobností přičíst snížené schopnosti ledvin potkanů zvládnout kanagliflozinem indukované zvýšení objemu moči, protože funkční dozrávání ledvin u potkanů pokračuje až 6 týdnů věku.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Laktosa
Mikrokrytalická celulóza
Hyprolosa
Sodná sůl kroskarmelosy
Magnesium-stearát

Potah tablety

Invokana 100 mg potahované tablety

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol (3350)
Mastek
Žlutý oxid železitý (E172)

Invokana 300 mg potahované tablety

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol (3350)
Mastek

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Invokana 100 mg potahované tablety

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

Invokana 300 mg potahované tablety

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. listopadu 2013

Datum posledního prodloužení registrace: 26. června 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

11/2018

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