

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 laktózy.

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 laktózy.

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 mellitem 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, na kardiovaskulární a renální 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 odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m² nebo Cl_{CR} ≥ 60 ml/min a je u nich třeba přísnější kontrola glykémie, lze zvýšit dávku kanagliflozinu na 300 mg jednou denně (viz bod 4.4). Doporučení k úpravě dávky podle hodnot eGFR viz tabulka 1.

Opatrnost je třeba při zvýšení dávky u pacientů ve věku ≥ 75 let, u pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním anebo u jiných pacientů, pro které počáteční 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 hypoglykémie (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

Při léčbě diabetické nefropatie se má jako přídatná léčba ke standardní léčbě (např. inhibitory ACE nebo ARB) použít dávka 100 mg kanagliflozinu jednou denně (viz tabulka 1). Protože je účinnost kanagliflozinu na snížení glykémie u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin snižena a u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin pravděpodobně chybí, je potřebná další kontrola glykémie a je nutné zvážit přidání dalších antidiabetických přípravků. Doporučení k úpravě dávky podle hodnot eGFR viz tabulka 1.

Tabulka 1: Doporučení k úpravě dávky^a

eGFR (ml/min/1,73 m ²) nebo CrCl (ml/min)	Celková denní dávka kanagliflozinu
≥ 60	Zahajte dávkou 100 mg. U pacientů, kteří snášejí dávku 100 mg a potřebují lepší kontrolu glykémie, může být dávka zvýšena na 300 mg.
30 až $< 60^b$	Použijte dávku 100 mg.
$< 30^{b, c}$	U pacientů již léčených přípravkem Invokana pokračujte dávkou 100 mg ^d . Nezahajujte léčbu přípravkem Invokana.

^a Viz body 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2.

^b Pokud je potřebná lepší kontrola glykémie, je nutné zvážit přidání dalších antidiabetických přípravků

^c Při poměru albumin–kreatinin v moči > 300 mg/g

^d Pokračujte v podávání až do zahájení léčby dialýzou nebo do transplantace ledviny.

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 na kontrolu glykémie 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 močovinového 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 $Cl_{CR} < 60 \text{ ml/min}$ (viz bod 4.2).

Bez ohledu na hodnotu $eGFR$ před léčbou docházelo u pacientů léčených kanagliflozinem k počátečnímu poklesu $eGFR$, který byl poté v průběhu léčby zmírněn (viz body 4.8 a 5.1).

Doporučené monitorování renální funkce:

- před nasazením kanagliflozinu a dále nejméně jednou ročně (viz body 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2),
- před nasazením souběžných léčivých přípravků, které mohou tlumit funkci ledvin, a dále v pravidelných intervalech.

Existují zkušenosti s kanagliflozinem použitým k léčbě diabetického onemocnění ledvin ($eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) jak s albuminurií, tak bez ní. Zatímco léčba byla prospěšná pro obě skupiny pacientů, pacienti s albuminurií mohou mít z léčby kanagliflozinem větší prospěch.

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 ml/min/1,73 m², pacientů léčených antihypertenzivy 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 zvážit 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 DKA se zdá být vyšší u pacientů se středně závažným až závažným snížením renálních funkcí, kteří potřebují léčbu inzulínem.

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 glukózy 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. U těchto pacientů je doporučeno monitorovat ketony. Upřednostňuje se zjištění hodnot ketonů v krvi před zjištěním jejich hodnot v moči. Léčbu přípravkem Invokana lze opět zahájit, když se hodnoty ketonů normalizují a stav pacienta je stabilizovaný.

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 inzulinu a pacienti, kteří vyžadují vyšší dávky inzulinu 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 předurčující 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 pacientů s diabetem mellitem typu 2 s prokázanou kardiovaskulární chorobou nebo s nejméně 2 rizikovými faktory kardiovaskulární choroby byl přípravek Invokana spojen se zvýšeným rizikem amputace v oblasti dolních končetin v porovnání s placebem (0,63, resp. 0,34 příhod na 100 pacientoroků), a k tomuto zvýšení došlo hlavně na prstech a na nártu (viz bod 4.8). V dlouhodobé klinické studii u pacientů s diabetem mellitem typu 2 a diabetickou nefropatií nebyl zjištěn žádný rozdíl v riziku amputace v oblasti dolních končetin mezi pacienty léčenými kanagliflozinem 100 mg a pacienty, jimž bylo podáváno placebo. V této studii byla použita preventivní opatření uvedená níže. 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.

Nekrotizující fasciitida v oblasti perinea (Fourniéřova gangréna)

V postmarketingovém sledování byly hlášeny případy nekrotizující fasciitidy v oblasti perinea (také známé jako Fourniéřova gangréna) u mužů a žen užívajících SGLT2 inhibitory. Je to vzácná, ale závažná a život ohrožující příhoda, která vyžaduje naléhavý chirurgický zákrok a léčbu antibiotiky.

Pacienti musí být poučeni, o tom že v případě, že pociťují kombinaci příznaků bolesti, citlivosti, erytému nebo otok v genitální nebo perineální oblasti s teplotou nebo malátností, musí vyhledat lékařskou péči. Mějte na paměti, že buď urogenitální infekce nebo perineální absces může předcházet nekrotizující fasciitidě. Jestliže je podezření na Fourniéřovu gangrénu, musí být užívání přípravku Invokana ukončeno a zahájena okamžitá léčba (včetně antibiotik a chirurgického odstranění postižené tkáně).

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 závratí, 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.

Infekce močových cest

U pacientů léčených kanagliflozinem byly po uvedení přípravku na trh hlášeny případy komplikované infekce močových cest včetně pyelonefritidy a urosepsy, což často vedlo k přerušení léčby. U pacientů s komplikovanou infekcí močových cest je nutno zvážit přechodné přerušení léčby.

Selhání srdce

Zkušenosti se III. třídou NYHA (New York Heart Association) jsou omezené a v klinických hodnoceních 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 léčivý přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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 inzulínové 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 glukuronosyltransferázou 1A9 (UGT1A9) a 2B4 (UGT2B4). Kanagliflozin je transportován P-glykoproteinem (P-gp) a BCRP (breast cancer resistance protein).

Induktory enzymů [jako třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), rifampicin, barbituráty, fenytoin, karbamazepin, ritonavir, efavirenz] mohou snížit expozici 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 glykémie. 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 nebo $Cl_{CR} \geq 60$ ml/min a vyžadují dodatečnou kontrolu glykémie. U pacientů s $eGFR 45$ ml/min/1,73 m² až < 60 ml/min/1,73 m² nebo $Cl_{CR} 45$ ml/min až < 60 ml/min užívajících 100 mg kanagliflozinu, kteří jsou souběžně léčeni induktorem UGT enzymu, a u kterých je třeba doplňková kontrola glykémie, 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 nebo 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 (pátrání 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 kyseliny 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 kojených 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 22 645 pacientů s diabetem typu 2, včetně 13 278 pacientů léčených kanagliflozinem a 9 367 pacientů léčených komparátorem v 15 dvojité zaslepených kontrolovaných klinických studiích fáze 3 a fáze 4. Ve dvou cílených kardiovaskulárních studiích bylo léčeno celkem 10 134 pacientů, přičemž střední trvání expozice bylo 149 týdnů (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 se středním trváním expozice 49 týdnů. Ve studii zaměřené na výsledky renálních funkcí mělo celkem 4 397 pacientů s diabetem 2. typu a diabetickou nefropatií průměrnou dobu expozice 115 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) (tabulka 2) (viz body 4.2 a 4.4).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky v tabulce 2 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 2: Seznam nežádoucích účinků (MedDRA) s placebem a aktivním komparátorem kontrolovaných studií^a a z postmarketingových zkušeností

Třídy orgánových systémů Frekvence	Nežádoucí účinek
<i>Infekce a infestace</i>	
velmi časté	Vulvovaginální kandidóza ^{b,j}

časté	Balanitida nebo balanopostitida ^{b, k} , infekce močových cest ^c (během postmarketingového sledování byly hlášeny pyelonefritida a urosepse)
není známé	Nekrotizující fasciitida v oblasti perinea (Fourniérova gangréna) ^d
Poruchy imunitního systému	
vzácné	Anafylaktické reakce
Poruchy metabolismu a výživy	
velmi časté	Hypoglykemie v kombinaci s inzulinem nebo derivátem sulfonylurey ^c
méně časté	Dehydratace ^a
vzácné	Diabetická ketoacidóza ^b
Poruchy nervového systému	
méně časté	Posturální závrat ^a , synkopa ^a
Cévní poruchy	
méně časté	Hypotenze ^a , ortostatická hypotenze ^a
Gastrointestinální poruchy	
časté	Zácpa, žízeň ^f , nauzea
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
méně časté	Fotosenzitivita, vyrážka ^g , kopřivka
vzácné	Angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
méně časté	Zlomenina kosti ^h
Poruchy ledvin a močových cest	
časté	Polyurie nebo polakisurie ⁱ
méně časté	Renální selhání (zejména v souvislosti s deplecí objemu)
Vyšetření	
časté	Dyslipidemie ^l , zvýšení hematokritu ^{b, m}
méně časté	Zvýšené hladiny kreatininu v krvi ^{b, n} , zvýšené hladiny urey v krvi ^{b, o} , zvýšené hladiny draslíku v krvi ^{b, p} , zvýšení hladiny fosfátů v krvi ^q
Chirurgické a léčebné postupy	
méně časté	Amputace dolní končetiny (především prstu na noze a nártu) zejména u pacientů s vysokým rizikem srdečního onemocnění ^r

^a Spojené s deplecí objemu; viz bod 4.4 a popis nežádoucího účinku dále.

^b Viz bod 4.4 a popis nežádoucího účinku dále.

^c Viz popis nežádoucího účinku dále

^d Viz bod 4.4

- ^e 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 a renálním rizikem) byl většinou konzistentní s nežádoucími účinky uvedenými v této tabulce.
- ^f Žízeň zahrnuje pojmy žízeň, sucho v ústech a polydipsie.
- ^g Vyrážka zahrnuje pojmy erytematózní vyrážka, generalizovaná vyrážka, makulární vyrážka, makulo-papulózní vyrážka, papulózní vyrážka, svědivá vyrážka, pustulózní vyrážka a vezikulární vyrážka.
- ^h Souvisí se zlomeninami kostí; viz popis nežádoucího účinku dále.
- ⁱ Polyurie nebo polakisurie zahrnují pojmy polyurie, polakisurie, nucení na močení, nykturie a zvýšení objemu moči.
- ^j Vulvovaginální kandidóza zahrnuje pojmy vulvovaginální kandidóza, vulvovaginální mykotická infekce, vulvovaginitida, vaginální infekce, vulvitida a genitální mykotická infekce.
- ^k Balanitida nebo balanopostitida zahrnují pojmy balanitida, balanopostitida, kandidózní balanitida a genitální mykotická infekce.
- ^l Průměrné procentuální zvýšení proti počáteční hodnotě bylo pro kanagliflozin 100 mg a 300 g 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 %.
- ^m 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.
- ⁿ 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.
- ^o 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.
- ^p 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.
- ^q 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

Diabetická ketoacidóza

V dlouhodobé studii zjišťující výsledky renálních funkcí u pacientů s diabetem typu 2 a diabetickou nefropatií byla incidence hodnocených příhod diabetické ketoacidózy (DKA) 0,21 (0,5 %, 12/2 200), resp. 0,03 (0,1 %, 2/2 197) na 100 pacientoroků sledování při podávání kanagliflozinu 100 mg, resp. placebo; ze 14 pacientů s DKA mělo 8 (7 s kanagliflozinem 100 mg a 1 s placebem) hodnoty eGFR před léčbou 30 až < 45 ml/min/1,73 m² (viz bod 4.4).

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 se zvýšeným rizikem amputace oblasti dolní končetiny. Rozdíly se projevily 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 3.

Ve studii CREDENCE, dlouhodobé studii zjišťující výsledky renálních funkcí u 4 397 pacientů s diabetem typu 2 a diabetickou nefropatií, nebyl zjištěn rozdíl v riziku amputace v oblasti dolních končetin spojeném s použitím kanagliflozinu 100 mg v porovnání s placebem (1,2, resp. 1,1 případy na

100 pacientoroků [HR: 1,11; 95% CI 0,79, 1,56]) (viz bod 4.4). 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 3: 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)
Incidence (na 100 pacientoroků)	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 programu CANVAS v obou léčebných skupinách nejčastějšími místy amputace prsty na nohou a část chodidla (71 %) (tabulka 3). 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 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 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 dlouhodobé studii zjišťující výsledky renálních funkcí u pacientů s diabetem typu 2 a diabetickou nefropatií byla incidence příhod souvisejících s deplecí objemu 2,84 příhod na 100 pacientoroků u kanagliflozinu 100 mg a 2,35 příhod na 100 pacientoroků u placeba. Byla zjištěna zvyšující se incidence s klesající hodnotou eGFR. U subjektů s eGFR 30 až <45 ml/min/1,73 m² byla incidence deplece objemu vyšší ve skupině s kanagliflozinem (4,91 příhod na 100 pacientoroků) v porovnání se skupinou s placebem (2,60 příhod na 100 pacientoroků); ve skupinách s eGFR ≥45 až <60 a s eGFR 60 až <90 ml/min/1,73 m² však byla incidence podobná.

V cílené kardiovaskulární studii a větší souhrnné analýze, i ve studii zaměřené na výsledky renálních funkcí 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 % pacientek léčených kanagliflozinem 100 mg a u 11,4 % pacientek léčených kanagliflozinem 300 mg ve srovnání s 3,2 % u pacientek 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

V klinických studiích byly infekce močových cest 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. V těchto studiích pacienti odpovídali na standardní léčbu a pokračovali v léčbě kanagliflozinem.

U pacientů léčených kanagliflozinem však byly po uvedení přípravku na trh hlášeny případy komplikované infekce močových cest včetně pyelonefritidy a urosepsy, což často vedlo k přerušení léčby.

Zlomenina kosti

V kardiiovaskulární studii (CANVAS) s 4 327 léčenými subjekty s prokázanou kardiiovaskulární chorobou nebo s nejméně dvěma rizikovými faktory kardiiovaskulární choroby byla 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 dvou jiných dlouhodobých studiích prováděných u obecné diabetické populace nebyl u kanagliflozinu v porovnání s kontrolou zjištěn žádný rozdíl v riziku zlomenin. Ve druhé kardiiovaskulární studii (CANVAS-R) u 5 807 léčených subjektů s prokázanou kardiiovaskulární chorobou nebo s nejméně 2 rizikovými faktory kardiiovaskulární 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 dlouhodobé studii zjišťující výsledky renálních funkcí u 4 397 léčených subjektů s diabetem mellitem typu 2 a diabetickou nefropatií byla incidence všech přisouzených zlomenin kostí 1,2 příhody na 100 pacientoroků sledování jak u kanagliflozinu 100 mg, tak u placeba. V jiné studii s diabetem mellitem typu 2 s kanagliflozinem, která zahrnovala univerzální populaci s diabetem v počtu 7 729 pacientů a v níž byly hodnoceny zlomeniny kostí, byla incidence u všech přisouzených zlomenin kostí 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)

V souhrnné 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 nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem typu 2

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 incidence zvýšených hladin draslíku v séru byla 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 μmol/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 hrají roli hemodynamické změny.

Porucha funkce ledvin u pacientů s diabetickou nefropatií u diabetu mellitu typu 2

V dlouhodobé studii zjišťující výsledky renálních funkcí u pacientů s diabetem typu 2 a diabetickou nefropatií se incidence renálních příhod vyskytovala často v obou skupinách, ale méně často ve skupině s kanagliflozinem (5,71 příhod na 100 pacientoroků) v porovnání se skupinou s placebem (7,91 příhod na 100 pacientoroků). Závažné renální příhody se vyskytly rovněž méně často ve skupině s kanagliflozinem než ve skupině s placebem. Incidence renálních příhod byla nižší u kanagliflozinu než u placeba, a to ve všech třech skupinách podle eGFR; nejvyšší incidence renálních příhod byla zjištěna ve skupině s eGFR 30 až <45 ml/min/1,73 m² (9,47 příhod na 100 pacientoroků u kanagliflozinu a 12,80 příhod na 100 pacientoroků u placeba).

V dlouhodobé studii zjišťující výsledky renálních funkcí nebyly mezi kanagliflozinem 100 mg a placebem zjištěny žádné rozdíly v hladině draslíku v séru, žádné zvýšení počtu nežádoucích příhod hyperkalemie a žádné absolutní (> 6,5 mEq/l) ani relativní (> horní hranice normálu a > 15% zvýšení oproti výchozímu stavu) zvýšení hladiny draslíku v séru.

Obecně nebyla zjištěna žádná nevyváženost mezi léčenými skupinami co se týče abnormálních hladin fosforu, a to ani celkově, ani v žádné kategorii podle eGFR (45 až < 60 nebo 30 až < 45 ml/min/1,73 m² [CrCl 45 až < 60 nebo 30 až < 45 ml/min]).

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 ledvinných tubulech je odpovědný za většinu reabsorpce filtrované glukózy z nitra 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 inzulínu. V klinických studiích s kanagliflozinem bylo pozorováno zlepšení posouzení homeostatického modelu pro funkci beta-buněk (HOMA beta-cell) a zlepšení sekrece inzulínu 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.

Kanagliflozin zvyšuje přísun sodíku do distálního tubulu blokadou reabsorpce glukózy a sodíku závislé na SGLT2 a zvyšuje tedy tubuloglomerulární zpětnou vazbu, která je v preklinických modelech diabetu a v klinických studiích spojená se snížením intraglomerulárního tlaku a se snížením hyperfiltrace.

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, vedlo snížení RT_G ke zvýšení UGE v rozsahu 77 g/den až 119 g/den; 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. Bylo pozorováno střední zvýšení (většinou < 400 ml až 500 ml) denního objemu moči, které se zmírnilo během několika 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 provázáno 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 zlepšení kontroly glykemie a snížení kardiovaskulární a renální 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 4). 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 4). 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 glukózy 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 4: 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 placebo (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 placebo (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 placebo (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 placebo (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 placebo (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 placebo (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 v dávce zvyšované 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 jako součást dvojkombinace s metforminem a porovnáván se sitagliptinem jako součást trojkombinace s metforminem a derivátem sulfonylurey (tabulka 5).

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 5: 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 hmotnost			
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 6).

Tabulka 6: výsledky 26 týdnů trvající, aktivním komparátorem kontrolované klinické studie kanagliflozinu jako zahajovací kombináční 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 dvojitě zaslepené placebem 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 < 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.

V souhrnné analýze pacientů (n = 348) s počátečním eGFR < 45 ml/min/1,73 m² kanagliflozin poskytl mírné snížení HbA_{1c} v porovnání s placebem s -0,23 % pro kanagliflozin 100 mg a -0,39 % pro kanagliflozin 300 mg.

Většina pacientů s počátečním eGFR < 60 ml/min/1,73 m² byla na inzulinu a/nebo na derivátu sulfonylurey. 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 perorálním 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 výchyly 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 spojené 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 v programu CANVAS

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, dvojitě 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 placeba na pozadí standardních způsobů léčby diabetu a aterosklerotické kardiovaskulární choroby.

Ve studii CANVAS byly subjekty náhodně zařazené 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 doba expozice byla 149 týdnů (223 týdnů ve studii CANVAS a 94 týdnů ve studii CANVAS-R). Přežití na léčbě bylo v rámci obou studií dosaženo 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.

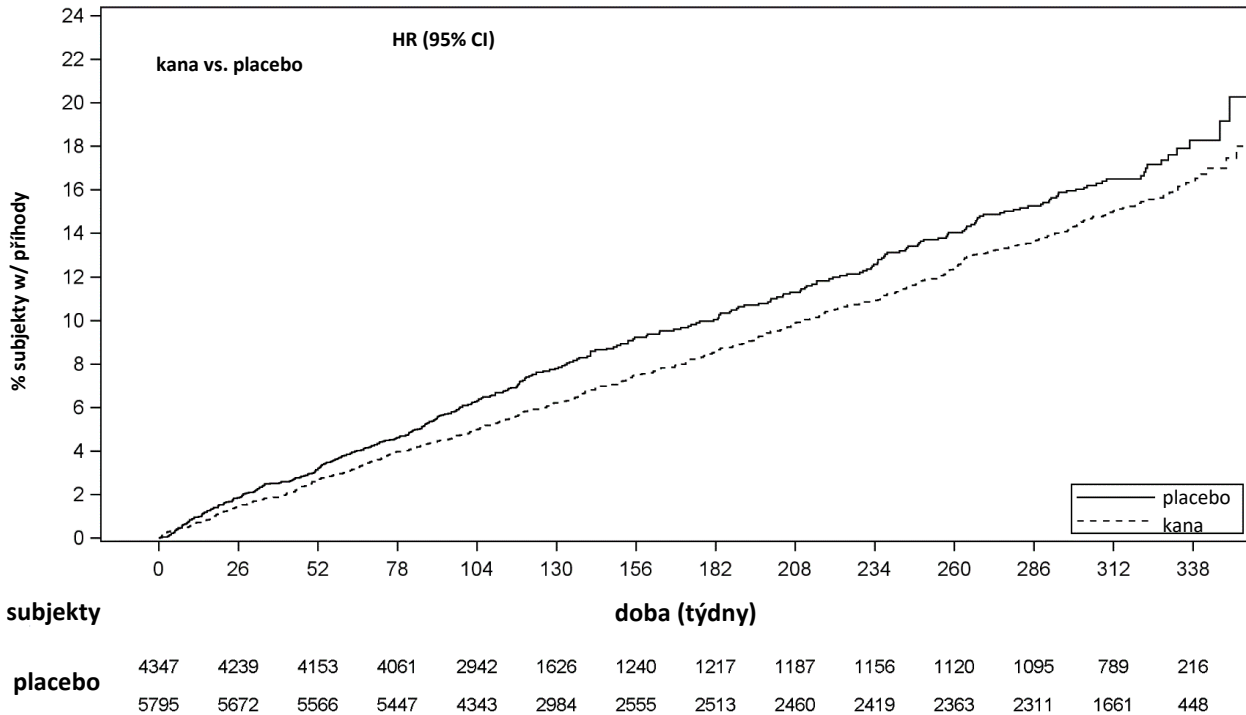
U pacientů byl požadována hodnota eGFR > 30 ml/min/1,73 m² při vstupu do studie. Výchozí renální funkce byly normální nebo mírně zhoršené u 80 % pacientů a středně zhoršené u 20 % pacientů (střední hodnota eGFR 77 ml/min/1,73 m²). Při zařazení byli pacienti léčeni jedním nebo více antidiabetickými léčivými přípravky včetně metforminu (77 %), inzulinu (50 %) a derivátem sulfonylurey (43 %).

Primárním kritériem 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).

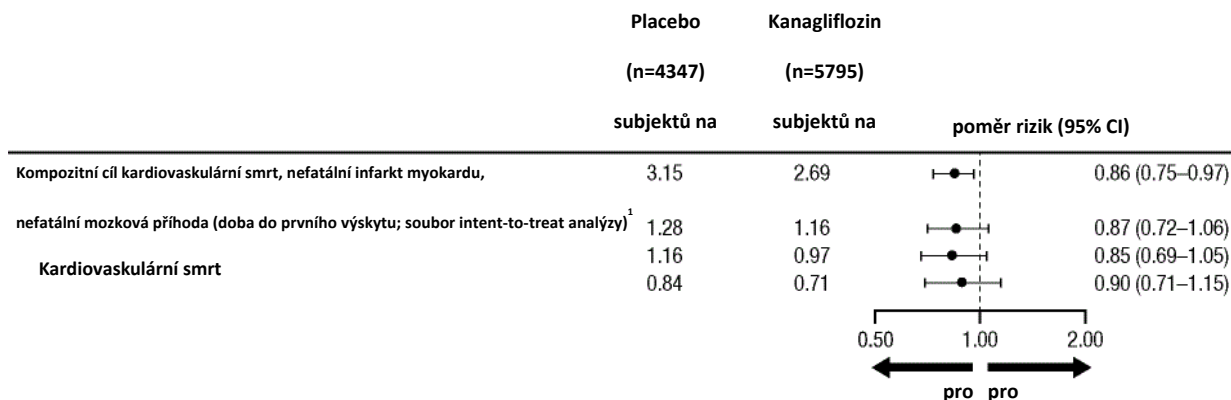
Obrázek 1: doba do prvního výskytu velké nežádoucí kardiovaskulární příhody



2 011 pacientů mělo eGFR 30 až < 60 ml/min/1,73 m². Zjištění ohledně velké nežádoucí kardiovaskulární příhody u podskupin 30 až < 60 ml/min/1,73 m², 30 až < 45 ml/min/1,73 m² a 45 až < 60 ml/min/1,73 m² 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 programu CANVAS

V kombinované skupině léčené kanagliflozinem byl poměr rizik u mortality ze všech příčin v porovnání s placebem 0,87; 95% CI (0,74, 1,01).

Srdeční selhání vyžadující hospitalizaci v programu CANVAS

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

Renální cílové hodnoty v programu CANVAS

V době do výskytu první přisouzené nefropatické příhody (zdvojnásobení sérového kreatininu, potřeba renální substituční terapie a renální smrt) byl 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).

Výsledky renálních funkcí ve studii CREDENCE

Vliv kanagliflozinu 100 mg na renální příhody u dospělých s diabetem typu 2 a diabetickou nefropatií (DKD) s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) 30 až < 90 ml/min/1,73 m² a s albuminurií (> 300 až 5000 mg/g kreatininu) byl hodnocen v klinickém hodnocení Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation Trial (CREDENCE). To byla multicentrická mezinárodní randomizovaná a dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie s paralelními skupinami typu event-driven. Ve studii CREDENCE bylo porovnáváno riziko výskytu DKD definované jako kombinace onemocnění ledvin v terminálním stadiu, dvojnásobného zvýšení kreatininu v séru a úmrtí z renálních nebo kardiovaskulárních příčin u kanagliflozinu 100 mg v porovnání s placebem při standardní léčbě DKD zahrnující inhibitor angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEi) nebo blokátor angiotenzinových receptorů (ARB). Kanagliflozin 300 mg nebyl v této studii zkoumán.

Ve studii CREDENCE byli pacienti náhodně zařazeni v poměru 1:1 k podávání kanagliflozinu 100 mg nebo placebo a ve screeningu byli stratifikováni do skupin s eGFR 30 až <45, 45 až <60,

60 až <90 ml/min/1,73 m². V léčbě kanagliflozinem 100 mg se u pacientů pokračovalo až do zahájení léčby dialýzou nebo do transplantace ledviny.

Léčeno bylo celkem 4 397 subjektů s expozicí trvajícím v průměru 115 týdnů. Průměrný věk byl 63 let a 66 % účastníků byli muži.

Průměrná výchozí hodnota HbA_{1c} byla 8,3 % a medián výchozí hodnoty poměru albumin/kreatinin v moči byl 927 mg/g. Antidiabetické přípravky (AHA) nejčastěji používané ve výchozím stavu byly inzulin (65,5 %), biguanidy (57,8 %) a deriváty sulfonylurey (28,8 %). Téměř všichni pacienti (99,9 %) užívali v době randomizace ACEi nebo ARB. Přibližně 92 % pacientů bylo ve výchozím stavu léčeno přípravky na kardiovaskulární onemocnění (nezahrnujícími ACEi/ARB) a přibližně 60 % pacientů bylo léčeno antitrombotickými přípravky (včetně kyseliny acetylsalicylové) a 69 % statiny.

Průměrná výchozí hodnota eGFR byla 56,2 ml/min/1,73 m² a přibližně 60 % hodnocené populace mělo výchozí hodnotu eGFR < 60 ml/min/1,73 m². Podíl pacientů s předchozím KV onemocněním byl 50,4 %; 14,8 % pacientů mělo v anamnéze srdeční selhání.

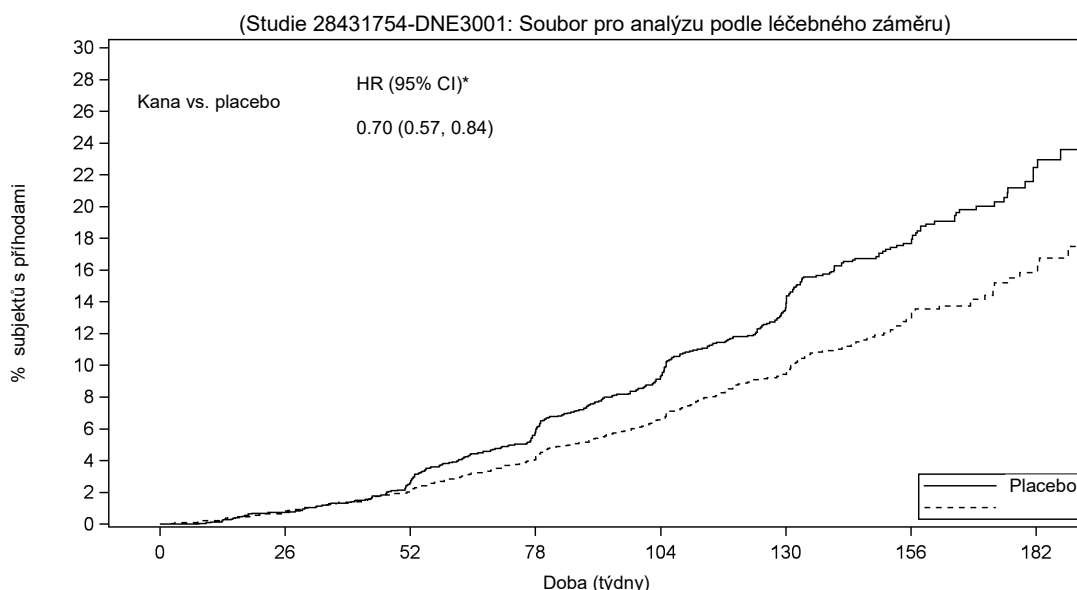
Primární složený cíl hodnocení ve studii CREDENCE byla doba do prvního výskytu ESKD (definovaného jako eGFR < 15 ml/min/1,73 m², zahájení chronické dialýzy nebo transplantace ledviny), zvýšení hodnoty kreatininu v séru na dvojnásobek a úmrtí z renálních nebo KV příčin.

Kanagliflozin 100 mg významně snižoval v primárním složeném cíli riziko prvního výskytu ESKD, zvýšení hodnoty kreatininu v séru na dvojnásobek a úmrtí z renálních nebo KV příčin [$p < 0,0001$; HR: 0,70; 95% CI: 0,57, 0,84] (viz obrázek 4). Účinek léčby byl shodný ve všech podskupinách včetně všech tří skupin podle eGFR a u subjektů s KV onemocněním v anamnéze nebo bez něj.

Na základě Kaplan-Meierova grafu pro dobu do prvního výskytu primárního složeného cíle hodnocení uvedeného níže byl účinek léčby zjevný počínaje 52. týdnem podávání kanagliflozinu 100 mg a byl zachován až do konce studie (viz obrázek 3).

Kanagliflozin 100 mg významně snižoval riziko kardiovaskulárních sekundárních cílů hodnocení, jak je znázorněno na obrázku 4.

Obrázek 3: CREDENCE: Doba do prvního výskytu primárního složeného cíle



Subjekty s rizikem

Placebo	2199	2178	2132	2047	1725	1129	621	170
	2202	2181	2145	2081	1786	1211	646	196

* 95% RCI (interval spolehlivosti při opakovaných měřeních) primárního cíle hodnocení s výskytem chyby typu I FW (family-wise) kontrolovaný na 2stranné hladině významnosti 0,05.

Obrázek 4: Účinek léčby na primární složený cíl hodnocení a jeho složky a na sekundární cíle hodnocení

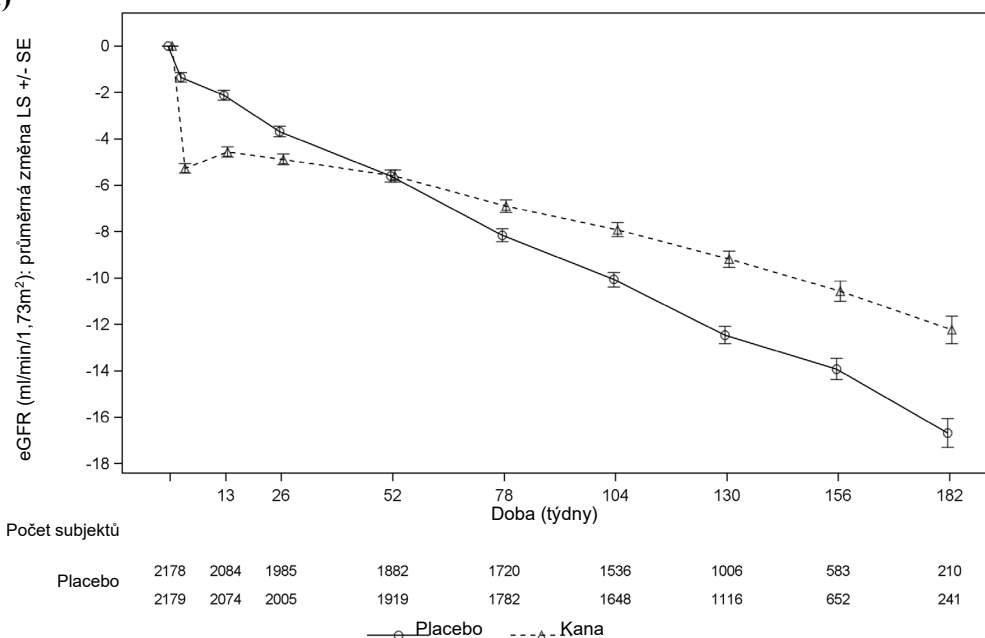
Cíle hodnocení	Placebo		Kanagliflozin		Poměr rizik (95% CI)	Hodnota P
	n/N (%)	Výskyt příhod na 100 pacientoroků	n/N (%)	Výskyt příhod na 100 pacientoroků		
Primární složený cíl hodnocení	340/2199 (15,5)	6,12	245/2202 (11,1)	4,32	0,70 (0,57, 0,84)*	<0,0001
ESKD	165/2199 (7,5)	2,94	116/2202 (5,3)	2,04	0,68 (0,54, 0,86)	0,0015
Zvýšení sérového kreatininu na dvojnásobek	188/2199 (8,5)	3,38	118/2202 (5,4)	2,07	0,60 (0,48, 0,76)	<0,0001
Úmrtí z renálních příčin	5/2199 (0,2)	0,09	2/2202 (0,1)	0,03	-	-
Úmrtí z KV příčin †	140/2199 (6,4)	2,44	11/2202 (5,0)	1,90	0,78 (0,61, 1,00)	NS
Kombinace úmrtí z KV příčin /hospitalizace pro srdeční selhání	253/2199 (11,5)	4,54	179/2202 (8,1)	3,15	0,69 (0,57, 0,83)	0,0001
Úmrtí z KV příčin, nefatální IM a nefatální mozková příhoda	269/2199 (12,2)	4,87	217/2202 (9,9)	3,87	0,80 (0,67, 0,95)	0,0121
Hospitalizace pro srdeční selhání	141/2199 (6,4)	2,53	89/2202 (4,0)	1,57	0,61 (0,47, 0,80)	0,0003
Kombinace zvýšení sérového kreatininu na dvojnásobek, ESKD a úmrtí z renálních příčin	224/2199 (10,2)	4,04	153/2202 (6,9)	2,70	0,66 (0,53, 0,81)	<0,0001
Úmrtí z KV příčin †	140/2199 (6,4)	2,44	110/2202 (5,0)	1,90	0,78 (0,61, 1,00)	NS
Mortalita ze všech příčin	201/2199 (9,1)	3,50	168/2202 (7,6)	2,90	0,83 (0,68, 1,02)	NS
Kombinace úmrtí z KV příčin, nefatální IM, nefatální mozková příhoda, hospitalizace pro srdeční selhání a hospitalizace pro nestabilní anginu	361/2199 (16,4)	6,69	273/2202 (12,4)	4,94	0,74 (0,63, 0,86)	NS

0,25 0,50 1,00 2,00 4,00

CI, interval spolehlivosti; ESKD konečné stadium onemocnění ledvin; KV, kardiovaskulární; NS, nevýznamné; IM, infarkt myokardu.
 *95% RCI (interval spolehlivosti při opakovaném měření) primárního složeného cíle hodnocení s výskytem chyby typu I FW (family-wise) kontrolovaný na 2stranné hladině významnosti 0,05.
 Testování primárního a sekundárních cílů hodnocení bylo provedeno s použitím 2stranné hladiny alfa 0,022, resp. 0,38.
 †Úmrtí z KV příčin je prezentováno jako složka primárního složeného cíle hodnocení i jako sekundární cíl hodnocení, které prošlo formálním testováním hypotézy.

Jak je ukázáno na obrázku 5, vykazovala eGFR u pacientů, jimž bylo podáváno placebo, progresivní lineární pokles v čase; naproti tomu skupina s kanagliflozinem vykazovala náhlý pokles ve 3. týdnu, po kterém následoval pozvolný pokles v čase; po 52. týdnu byl průměrný pokles LS u eGFR ve skupině s kanagliflozinem menší než ve skupině s placebem a účinek léčby byl zachován až do konce léčby.

Obrázek 5: Průměrná změna LS u eGFR od výchozího stavu v čase (analytický soubor léčných pacientů)



Ve studii CREDENCE byla incidence nežádoucích účinků souvisejících s ledvinami nižší ve skupině s kanagliflozinem 100 mg v porovnání se skupinou s placebem (5,71, resp. 7,91 na 100 pacientoroků u kanagliflozinu 100 mg a placeba).

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 Cockcroft-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 ESKD 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 ESKD a zdravých dobrovolníků.

Kanagliflozin je dialýzou odstraňován zanedbatelně.

Porucha 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 index 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 kanagliflozinu 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 5,9násobkem 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 myší 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 malabsorpčí 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

Laktóza
Mikrokrystalická celulóza
Hyprolóza
Sodná sůl kroskarmelózy
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 perforovaný 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

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními 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

03/2022

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