

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Invokana 100 mg filmom obložene tablete  
Invokana 300 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### Invokana 100 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži kanagliflozin hemihidrat, što odgovara 100 mg kanagliflozina.

*Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom*  
Jedna tableta sadrži 39,2 mg laktoze.

### Invokana 300 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži kanagliflozin hemihidrat, što odgovara 300 mg kanagliflozina.

*Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom*  
Jedna tableta sadrži 117,78 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

### Invokana 100 mg filmom obložene tablete

Tableta je žute boje, oblika kapsule, duljine približno 11 mm, s trenutnim oslobađanjem i filmom obložena, s „CFZ“ na jednoj strani i „100“ na drugoj strani.

### Invokana 300 mg filmom obložene tablete

Tableta je bijele boje, oblika kapsule, duljine približno 17 mm, s trenutnim oslobađanjem i filmom obložena, s „CFZ“ na jednoj strani i „300“ na drugoj strani.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Invokana je indicirana kao dopuna dijeti i tjelovježbi za liječenje odraslih bolesnika s nedovoljno kontroliranim dijabetesom tipa 2:

- kao monoterapija kada se primjena metformina ne smatra prikladnom zbog nepodnošenja ili kontraindikacija
- kao dodatak drugim lijekovima za liječenje dijabetesa

Za rezultate ispitivanja koji se odnose na kombinirane terapije, učinke na regulaciju glikemije, kardiovaskularne i bubrežne događaje te ispitivane populacije vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1.

## 4.2 Doziranje i način primjene

### Doziranje

Preporučena početna doza kanagliflozina je 100 mg jedanput dnevno. Za one bolesnike koji podnose kanagliflozin od 100 mg jedanput dnevno i koji imaju procijenjenu brzinu glomerularne filtracije (eGFR)  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ili CrCl  $\geq 60$  ml/min, a potrebna im je stroža regulacija glikemije, doza se može povisiti na 300 mg jedanput dnevno (vidjeti dio 4.4). Za preporuke za prilagodbu doze s obzirom na eGFR vidjeti tablicu 1.

Potreban je oprez u slučaju povećanja doze u bolesnika starosti  $\geq 75$  godina, u bolesnika s poznatom kardiovaskularnom bolešću ili u drugih bolesnika za koje početna kanagliflozinom izazvana diureza predstavlja rizik (vidjeti dio 4.4). Prije početka liječenja kanagliflozinom, u bolesnika s dokazanom deplecijom volumena, preporučuje se korekcija tog stanja (vidjeti dio 4.4).

Kad se kanagliflozin koristi kao dodatna terapija s inzulinom ili inzulinskim sekretagogom (npr. sulfonilurejom), može se razmotriti primjena niže doze inzulina ili inzulinskog sekretagoga, kako bi se smanjio rizik pojave hipoglikemije (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

### Posebne populacije

#### *Stariji ( $\geq 65$ godina starosti)*

Mora se uzeti u obzir funkcija bubrega i rizik pojave deplecije volumena (vidjeti dio 4.4).

#### *Oštećenje bubrega*

Za liječenje dijabetičke bubrežne bolesti kao dodatak standardnom liječenju (npr. ACE inhibitorima ili blokatorima angiotenzinskih receptora), kanagliflozin treba primjenjivati u dozi od 100 mg jedanput dnevno (vidjeti tablicu 1). Budući da je djelotvornost kanagliflozina u snižavanju glikemije smanjena u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije, dok u onih s teškim oštećenjem bubrežne funkcije vjerojatno izostaje, treba razmotriti dodavanje drugih antihiperглиkemijskih lijekova ako je potrebna dodatna regulacija glikemije. Za preporuke za prilagodbu doze s obzirom na eGFR vidjeti tablicu 1.

**Tablica 1: Preporuke za prilagodbu doze<sup>a</sup>**

eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) ili CrCl (ml/min)	Ukupna dnevna doza kanagliflozina
$\geq 60$	Liječenje započeti dozom od 100 mg.  Bolesnicima koji podnose dozu od 100 mg, a potrebna im je dodatna regulacija glikemije, doza se može povećati na 300 mg.
45 do $< 60^b$	Liječenje započeti dozom od 100 mg.  Nastaviti primjenjivati dozu od 100 mg u bolesnika koji već uzimaju lijek Invokana.
30 do $< 45^{b,c}$	Liječenje započeti dozom od 100 mg.  Nastaviti primjenjivati dozu od 100 mg u bolesnika koji već uzimaju lijek Invokana.
$< 30^{b,c}$	Nastaviti primjenjivati dozu od 100 mg u bolesnika koji već uzimaju lijek Invokana <sup>d</sup> .  Ne smije se započeti liječenje lijekom Invokana.

- 
- <sup>a</sup> Vidjeti dijelove 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.
  - <sup>b</sup> Ako je potrebna dodatna regulacija glikemije, treba razmotriti dodavanje drugih antihiperlipidika.
  - <sup>c</sup> Uz omjer albumina/kreatinina u mokraći > 300 mg/g
  - <sup>d</sup> Nastaviti primjenu do uvođenja dijalize ili presađivanja bubrega.

### *Oštećenje jetre*

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre, prilagodba doze nije potrebna.

Kanagliflozin nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem jetre, te se njegova primjena u tih bolesnika ne preporučuje (vidjeti dio 5.2).

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost kanagliflozina u djece u dobi ispod 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

### Način primjene

#### Peroralna primjena

Invokana se mora uzeti peroralno jedanput na dan, najbolje prije prvog obroka u danu. Tablete se moraju progutati cijele.

U slučaju da propusti dozu, bolesnik ju treba uzeti čim se sjeti; međutim, ne smije se uzeti dvostruka doza u istom danu.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Oštećenje bubrega

Djelotvornost kanagliflozina u regulaciji glikemije ovisi o bubrežnoj funkciji, te je smanjena u bolesnika koji imaju umjereno oštećenje bubrega i vjerojatno nije prisutna u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika s eGFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ili s CrCl < 60 ml/min, prijavljena je veća incidencija nuspojava povezanih s deplecijom volumena (npr. posturalna omaglica, ortostatska hipotenzija, hipotenzija), naročito u onih na dozi od 300 mg. Dodatno, u takvih bolesnika prijavljeno je više događaja povišenog kalija i veće povišenje serumskog kreatinina i ureje u krvi (BUN) (vidjeti dio 4.8).

Stoga se u bolesnika s eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ili CrCl < 60 ml/min doza kanagliflozina mora ograničiti na 100 mg jedanput dnevno (vidjeti dio 4.2).

Neovisno o vrijednosti eGFR prije početka liječenja, kod bolesnika koji su primali kanagliflozin opažen je početni pad vrijednosti eGFR, koji se zatim s vremenom ublažio (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Preporučena je nadzor bubrežne funkcije prema sljedećem:

- Prije početka liječenja kanagliflozinom i nakon toga najmanje godišnje, (vidjeti dijelove 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2)
- Prije početka liječenja konkomitantnim lijekovima koji mogu smanjiti bubrežnu funkciju i periodično nakon toga

#### Primjena u bolesnika s rizikom pojave nuspojava povezanih s deplecijom volumena

Zbog svog mehanizma djelovanja, kanagliflozin, povećavajući ekskreciju glukoze urinom (UGE) inducira osmotsku diurezu, što može reducirati intravaskularni volumen i smanjiti krvni tlak (vidjeti

dio 5.1). U kontroliranim kliničkim ispitivanjima kanagliflozina, povećanje nuspojava povezanih s deplecijom volumena (npr. posturalna omaglica, ortostatska hipotenzija, hipotenzija) češće je primijećeno uz dozu od 300 mg i češće su zabilježene u prva tri mjeseca (vidjeti dio 4.8).

Potreban je oprez u bolesnika kod kojih kanagliflozinom izazvano smanjenje krvnog tlaka može predstavljati rizik, poput bolesnika s poznatom kardiovaskularnom bolešću, bolesnika s eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, bolesnika na antihipertenzivnoj terapiji s anamnezom hipotenzije, bolesnika na diureticima ili u starijih bolesnika (≥ 65 godina starosti) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Zbog deplecije volumena, obično je primijećeno malo smanjenje srednje vrijednosti eGFR tijekom prvih 6 tjedana nakon početka liječenja kanagliflozinom. U bolesnika koji su osjetljivi na veće redukcije intravaskularnog volumena, kao što je opisano iznad, ponekad su primijećena veća smanjenja eGFR (> 30%), uz naknadna poboljšanja, koja su manje često zahtijevala prekid liječenja kanagliflozinom (vidjeti dio 4.8).

Bolesnicima se mora savjetovati da prijave simptome deplecije volumena. Ne preporučuje se primjena kanagliflozina u bolesnika koji uzimaju diuretike Henleove petlje (vidjeti dio 4.5), ili u onih koji imaju depleciju volumena, npr. zbog akutne bolesti (poput gastrointestinalne bolesti).

Za bolesnike koji uzimaju kanagliflozin, u slučaju interkurentnih stanja koja mogu dovesti do deplecije volumena (poput gastrointestinalne bolesti), preporučuje se pažljivo praćenje stanja volumena (npr. tjelesni pregledi, mjerenja krvnog tlaka, laboratorijska ispitivanja uključujući ispitivanja bubrežne funkcije) i elektrolita u serumu. Može se razmotriti privremeni prekid liječenja kanagliflozinom za bolesnike u kojih se razvije deplecija volumena tijekom liječenja kanagliflozinom do popravka stanja. Ukoliko je liječenje prekinuto, u obzir treba uzeti čest nadzor glukoze.

#### Dijabetička ketoacidoza

U bolesnika liječenih SGLT2 inhibitorima, uključujući kanagliflozin, prijavljeni su rijetki slučajevi dijabetičke ketoacidoze (DKA), uključujući slučajeve opasne po život i slučajeve sa smrtnim ishodom. U brojnim slučajevima stanje se očitovalo atipično, uz samo umjereno povišene vrijednosti glukoze u krvi, ispod 14 mmol/l (250 mg/dl). Nije poznato je li vjerojatnost pojave DKA veća pri višim dozama kanagliflozina. Čini se da je rizik od DKA veći u bolesnika s umjerenim do teškim smanjenjem bubrežne funkcije kojima je potreban inzulin.

U slučaju pojave nespecifičnih simptoma poput mučnine, povraćanja, anoreksije, boli u abdomenu, prekomjerne žeđi, otežanog disanja, konfuzije, neuobičajenog umora ili pospanosti mora se razmotriti rizik od dijabetičke ketoacidoze. Ako se pojave ovi simptomi, potrebno je ustvrditi radi li se u bolesnika o ketoacidozi, neovisno o razini glukoze u krvi.

U bolesnika u kojih se sumnja na DKA ili je ista dijagnosticirana, liječenje kanagliflozinom treba odmah prekinuti.

Liječenje treba privremeno prekinuti u bolesnika koji su hospitalizirani zbog velikih kirurških zahvata ili akutnih ozbiljnih bolesti. Preporučuje se praćenje ketona u ovih bolesnika. Preporučuje se mjerenje razine ketona u krvi u odnosu na mjerenje razine ketona u mokraći. Liječenje kanagliflozinom može se ponovno započeti nakon što vrijednosti razine ketona ponovo postanu normalne i bolesnikovo stanje je stabilizirano.

Prije početka liječenja kanagliflozinom, potrebno je u anamnezi bolesnika razmotriti moguće predisponirajuće faktore za ketoacidozu.

Bolesnici koji mogu biti pod većim rizikom od DKA uključuju bolesnike s niskom rezervom funkcije beta-stanica (npr. bolesnici s dijabetesom tipa 2 koji imaju nisku razinu C-peptida ili bolesnici s latentnom autoimunim dijabetesom u odraslih (engl. *latent autoimmune diabetes in adults*, LADA) ili bolesnici s pankreatitisom u anamnezi), bolesnike sa stanjima koja dovode do ograničenog unosa hrane ili teške dehidracije, bolesnike kojima su snižene doze inzulina i bolesnike s povećanim

zahtjevima za inzulinom zbog akutne bolesti, kirurškog zahvata ili zlouporabe alkohola. SGLT2 inhibitore treba primjenjivati s oprezom u ovih bolesnika.

Ponovno započinjanje liječenja SGLT2 inhibitorima u bolesnika s prethodnom pojavom DKA tijekom liječenja SGLT2 inhibitorima se ne preporučuje, osim ako nije identificiran i razriješen drugi jasni precipitirajući faktor.

Sigurnost i djelotvornost kanagliflozina u bolesnika s dijabetesom tipa 1 nisu ustanovljene te se kanagliflozin ne smije primjenjivati u liječenju bolesnika s dijabetesom tipa 1. Ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja ukazuju da se DKA javlja s čestom učestalošću u bolesnika s dijabetesom tipa 1 koji se liječe SGLT2 inhibitorima.

#### Amputacije donjih ekstremiteta

U dugoročnim kliničkim ispitivanjima primjene kanagliflozina u bolesnika s dijabetesom tipa 2 koji su imali potvrđenu kardiovaskularnu bolest (KVB) ili najmanje 2 faktora rizika za KVB Invokana je bila povezana s povećanim rizikom od amputacije donjih ekstremiteta u odnosu na placebo (0,63 naspram 0,34 događaja na 100 bolesnik-godina), a to se povećanje odnosilo prvenstveno na amputacije nožnog prsta i amputacije srednjeg dijela stopala (vidjeti dio 4.8). U dugoročnom kliničkom ispitivanju provedenom u bolesnika s dijabetesom tipa 2 i dijabetičkom bubrežnom bolešću nije opažena razlika u riziku od amputacije donjih ekstremiteta između bolesnika liječenih kanagliflozinom u dozi od 100 mg i onih koji su primali placebo. U tom su se ispitivanju primjenjivale mjere opreza opisane u nastavku. Budući da nije utvrđen podležeci mehanizam, nisu poznati faktori rizika za amputaciju osim općih faktora rizika.

Prije uvođenja lijeka Invokana potrebno je razmotriti faktore iz bolesnikove anamneze koji bi mogli povećati rizik od amputacije. Kao mjere opreza treba razmotriti pažljivo praćenje bolesnika s većim rizikom od amputacije te savjetovanje bolesnika o važnosti rutinske preventivne njege stopala i održavanja odgovarajuće hidracije. U bolesnika kod kojih se razviju događaji koji mogu prethoditi amputaciji, poput kožnog ulkusa na donjim ekstremitetima, infekcije, osteomijelitisa ili gangrene, može se razmotriti i prekid liječenja lijekom Invokana.

#### Nekrotizirajući fasciitis perineuma (Fournierova gangrena)

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi nekrotizirajućeg fasciitisa perineuma u bolesnika i bolesnika koji uzimaju SGLT2 inhibitore (što je poznato i kao Fournierova gangrena). To je rijedak, no ozbiljan i potencijalno po život opasan događaj koji zahtijeva hitnu kiruršku intervenciju i liječenje antibioticima.

Bolesnicima je potrebno savjetovati da potraže medicinsku pomoć ako uoče kombinaciju simptoma boli, osjetljivosti (na dodir), eritema ili oticanja u području genitalija ili perinealnom području, s vrućicom ili malaksalosti. Potrebno je imati na umu da nekrotizirajućem fasciitisu mogu prethoditi urogenitalna infekcija ili perinealni apsces. Ako se sumnja na Fournierovu gangrenu, potrebno je prekinuti uzimanje lijeka X te hitno započeti s liječenjem (uključujući antibiotike i kirurški debridman).

#### Povišen hematokrit

Tijekom liječenja kanagliflozinom uočeno je povišenje hematokrita (vidjeti dio 4.8); stoga, nalaže se pažljivo nadziranje u bolesnika čiji je hematokrit već povišen.

#### Stariji (> 65 godina starosti)

Stariji bolesnici mogu imati veći rizik za depleciju volumena, obzirom na veću vjerojatnost da se liječe diureticima i da imaju oštećenu funkciju bubrega. U bolesnika starosti  $\geq 75$  godina, prijavljena je veća incidencija nuspojava povezanih s deplecijom volumena (npr. posturalna omaglica, ortostatska

hipotenzija, hipotenzija). Dodatno, u takvih bolesnika prijavljena su veća smanjenja eGFR (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

### Genitalne gljivične infekcije

Sukladno mehanizmu inhibicije kotransportera natrij glukoza 2 (SGLT2) s porastom UGE, u kliničkim ispitivanjima kanagliflozina prijavljena je vulvovaginalna kandidijaza u žena, a u muškaraca balanitis ili balanopostitis (vidjeti dio 4.8). I u muških i ženskih bolesnika s genitalnim gljivičnim infekcijama u anamnezi, infekcije su se češće razvijale. Balanitis ili balanopostitis javljali su se prvenstveno u neobrezanih muškaraca, a u nekim su slučajevima doveli do fimoze i/ili obrezivanja. Većinu genitalnih gljivičnih infekcija liječilo se topikalnim antimikoticima, bilo da je lijek propisao liječnik ili su se bolesnici liječili sami, uz nastavak liječenja lijekom Invokana.

### Infekcije mokraćnog sustava

Slučajevi kompliciranih infekcija mokraćnog sustava uključujući pijelonefritis i urosepsu koji su bili prijavljeni u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika liječenih kanagliflozinom, često su doveli do prekida liječenja. U bolesnika s kompliciranim infekcijama mokraćnog sustava potrebno je razmotriti privremeno ukidanje kanagliflozina.

### Zatajenje srca

Iskustvo s klasifikacijom New York Heart Association (NYHA) III je ograničeno, a nema iskustva u kliničkim ispitivanjima s kanagliflozinom u klasifikaciji NYHA IV.

### Laboratorijski nalazi mokraćne

Zbog mehanizma djelovanja, bolesnici koji uzimaju kanagliflozin imat će pozitivan nalaz glukoze u mokraći.

### Nepodnošenje laktoze

Tablete sadrže laktozu.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

### Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Farmakodinamičke interakcije

#### Diuretici

Kanagliflozin može dodatno djelovati na učinak diuretika i može povećati rizik pojave dehidracije i hipotenzije (vidjeti dio 4.4).

#### Inzulin i inzulinski sekretagozi

Inzulin i inzulinski sekretagozi, poput sulfonilureja, mogu uzrokovati hipoglikemiju. Stoga, može biti potrebna niža doza inzulina i inzulinskih sekretagoga, kako bi se smanjio rizik za pojavu hipoglikemije kada se primjenjuju u kombinaciji s kanagliflozinom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

## Farmakokinetičke interakcije

### Djelovanje drugih lijekova na kanagliflozin

Metabolizam kanagliflozina odvija se prvenstveno putem glukoronidne konjugacije posredovane UDP glukuronozil transferazom 1A9 (UGT1A9) i 2B4 (UGT2B4). Kanagliflozin prenosi P-glikoprotein (P-gp) i protein otpornosti na rak dojke (BCRP, od engl. *Breast Cancer Resistance Protein*).

Induktori enzima (poput gospine trave [*Hypericum perforatum*], rifampicin, barbiturati, fenitoin, karbamazepin, ritonavir, efavirenz) mogu dovesti do smanjene izloženosti kanagliflozinu. Nakon istovremene primjene kanagliflozina s rifampicinom (induktor različitih aktivnih transportera i enzima koji metaboliziraju lijekove), primijećeno je smanjenje sistemske izloženosti kanagliflozinu (AUC) i vršne koncentracije ( $C_{max}$ ) od 51% i 28%. Ovo smanjenje izloženosti kanagliflozinu može smanjiti djelotvornost.

U slučaju da se kombinirani induktori ovih UGT enzima i transportnih proteina moraju primijeniti istodobno s kanagliflozinom, prikladno je praćenje regulacije glikemije radi procjene odgovora na kanagliflozin. U slučaju da se induktori ovih UGT enzima moraju primijeniti istodobno s kanagliflozinom, u obzir se može uzeti povećanje doze na 300 mg jedanput na dan, ako bolesnici trenutno podnose kanagliflozin od 100 mg jedanput na dan, imaju  $eGFR \geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ili  $CrCl \geq 60$  ml/min, te zahtijevaju dodatnu regulaciju glikemije. U bolesnika s  $eGFR 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ili  $CrCl 45$  ml/min do  $< 60$  ml/min koji uzimaju kanagliflozin od 100 mg, koji istovremeno primaju terapiju induktorima UGT enzima i koji zahtijevaju dodatnu regulaciju glikemije, u obzir treba uzeti druge lijekove za snižavanje glukoze (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Kolestiramin potencijalno može dovesti do smanjenja izloženosti kanagliflozinu. Doziranje kanagliflozina mora biti barem 1 sat prije ili 4-6 sati nakon primjene sekvestranta žučne kiseline kako bi se na minimum smanjilo moguće međudjelovanje s njihovom apsorpcijom.

Ispitivanja interakcija pokazuju da metformin ne mijenja farmakokinetiku kanagliflozina, hidroklorotiazida, oralnih kontraceptiva (etinilestradiol i levonorgestrol), ciklosporina, i/ili probenecida.

### Učinci kanagliflozina na druge lijekove

#### *Digoksin*

Kombinacija kanagliflozina od 300 mg jedanput na dan tijekom 7 dana s jednom dozom digoksina od 0,5 mg nakon čega je slijedilo 0,25 mg na dan tijekom 6 dana dovelo je do 20%-tnog povećanja AUC i 36%-tnog povećanja  $C_{max}$  digoksina, vjerojatno zbog P-gp inhibicije. Primijećeno je da kanagliflozin inhibira P-gp *in vitro*. Bolesnike koji uzimaju digoksin ili druge srčane glikozide (npr. digitoksin) mora se prikladno pratiti.

#### *Dabigatran*

Učinak konkomitantne primjene kanagliflozina (slabi P-gp inhibitor) na dabigatran eteksilat (P-gp supstrat) nije ispitan. Kako koncentracije dabigatrana mogu biti povišene u prisutnosti kanagliflozina, kad se dabigatran kombinira s kanagliflozinom mora se provoditi praćenje (traženje znakova krvarenja ili anemije).

#### *Simvastatin*

Kombinacija kanagliflozina od 300 mg jedanput na dan tijekom 6 dana s jednom dozom simvastatina (supstrat CYP3A4) od 40 mg dovelo je do 12%-tnog povećanja AUC i 9%-tnog povećanja  $C_{max}$  simvastatina, te 18%-tnog povećanja AUC i 26%-tnog povećanja  $C_{max}$  kiseline simvastatina. Povećanje izloženosti simvastatinu i kiselinu simvastatina ne smatra se klinički značajnim.

Inhibicija BCRP-a kanagliflozinom ne može se isključiti u crijevima te se stoga povišena izloženost može pojaviti za lijekove koje prenosi BCRP, npr. određenim statinima poput rosuvastatina i nekim lijekovima protiv raka.

U ispitivanjima interakcija, kanagliflozin u stanju dinamičke ravnoteže nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku metformina, oralnih kontraceptiva (etinilestradiol i levonorgestrol), glibenklamida, paracetamola, hidroklorotiazida ili varfarina.

#### Interferencija s lijekovima/laboratorijskim pretragama

##### 1,5-AG testovi

Povišenja ekskrecije glukoze urinom uz lijek Invokana mogu lažno sniziti razine 1,5-anhidroglucitola (1,5-AG) te mjerenja 1,5-AG učiniti nepouzdanima u procjeni kontrole glikemije. Stoga se 1,5-AG testovi ne smiju koristiti u svrhu procjene kontrole glikemije u bolesnika na kanagliflozinu. Za dodatne detalje bilo bi poželjno kontaktirati pojedinog proizvođača 1,5-AG testa.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Nema podataka o primjeni kanagliflozina u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Kanagliflozin se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće. Liječenje kanagliflozinom mora se prekinuti ako se ustanovi trudnoća.

### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se kanagliflozin i/ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Dostupni farmakodinamski/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se kanagliflozin/metaboliti izlučuju u mlijeko, kao i farmakološki posredovani učinci u dojene mladunčadi i mladih štakora izloženih kanagliflozinu (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenčće/dojenčće. Kanagliflozin se ne bi trebao primjenjivati tijekom dojenja.

### Plodnost

Djelovanje kanagliflozina na plodnost u ljudi nije ispitano. U ispitivanjima na životinjama nije zamijećeno djelovanje na plodnost (vidjeti dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Kanagliflozin ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, kad se kanagliflozin uzima kao dodatna terapija uz inzulin ili inzulinski sekretagog, bolesnike treba upozoriti na rizik pojave hipoglikemije i na povišeni rizik za pojavu nuspojava povezanih s deplecijom volumena, poput posturalne omaglice (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8).

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost kanagliflozina ocijenjena je u 22 645 bolesnika s dijabetesom tipa 2, uključujući 13 278 bolesnika liječenih kanagliflozinom i 9367 bolesnika liječenih usporednim lijekom u 15 dvostruko slijepih, kontroliranih ispitivanja faze 3 i faze 4. U sklopu dvaju ciljanih kardiovaskularnih ispitivanja liječena su ukupno 10 134 bolesnika, koja su bila izložena lijeku tijekom srednjeg razdoblja od 149 tjedana (223 tjedna u ispitivanju CANVAS i 94 tjedna u ispitivanju CANVAS-R), dok su u sklopu 12 dvostruko slijepih, kontroliranih kliničkih ispitivanja faze 3 i faze 4 liječena 8144 bolesnika, koja su bila praćena tijekom srednjeg razdoblja izloženosti lijeku od 49 tjedana. U posebnom ispitivanju bubrežnih ishoda ukupno je 4397 bolesnika s dijabetesom tipa 2 i dijabetičkom bubrežnom bolešću bilo izloženo lijeku tijekom srednjeg razdoblja od 115 tjedana.

Primarna procjena sigurnosti i podnošljivosti provedena analizom objedinjenih podataka (n = 2313) iz četiri 26-tjedna placebo kontrolirana klinička ispitivanja (monoterapija i dodatna terapija s metforminom, metforminom i sulfonilurejom, i metforminom i pioglitazonom). Najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja bile su hipoglikemija u kombinaciji s inzulinom ili sulfonilurejom, vulvovaginalna kandidijaza, infekcija mokraćnog sustava, poliurija ili polakizurija (npr. učestalo mokrenje). Nuspojave koje su dovele do prekida liječenja kod  $\geq 0,5\%$  svih bolesnika liječenih kanagliflozinom u ovim ispitivanjima bile su vulvovaginalna kandidijaza (0,7% ženskih bolesnika) i balanitis ili balanopostitis (0,5% muških bolesnika). Dodatne analize sigurnosti (uključujući dugotrajne podatke) iz podataka cijelog programa za kanagliflozin (placebo i aktivno kontrolirana ispitivanja) bila su provedena radi procjene prijavljenih nuspojava da bi se prepoznale nuspojave (tablica 2) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

### Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave u tablici 2 temelje se na analizi objedinjenih podataka iz gore opisanih placebo i aktivnim lijekom kontroliranih ispitivanja. Nuspojave prijavljene tijekom primjene kanagliflozina nakon stavljanja u promet u svijetu su također uključene u ovu tablicu. Niže navedene nuspojave, poredane su prema učestalosti i klasifikaciji organskih sustava. Kategorije učestalosti su definirane prema sljedećem sporazumu: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tablica 2: Tablični popis nuspojava (MedDRA) iz placebo<sup>e</sup> i aktivnim lijekom kontroliranih ispitivanja<sup>e</sup> i iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet**

Klasifikacija organskih sustava Učestalost	Nuspojava
<b><i>Infekcije i infestacije</i></b>	
vrlo često	Vulvovaginalna kandidijaza <sup>b,j</sup>
često	Balanitis ili balanopostitis <sup>b,k</sup> , infekcija mokraćnog sustava <sup>c</sup> (pijelonefritis i urosepsa prijavljeni nakon stavljanja lijeka u promet)
nepoznato	Nekrotizirajući fasciitis perineuma (Fournierova gangrena) <sup>d</sup>
<b><i>Poremećaji imunološkog sustava</i></b>	
rijetko	Anafilaktička reakcija
<b><i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i></b>	
vrlo često	Hipoglikemija u kombinaciji s inzulinom ili sulfonilurejom <sup>c</sup>
manje često	Dehidracija <sup>a</sup>
rijetko	Dijabetička ketoacidoza <sup>b</sup>
<b><i>Poremećaji živčanog sustava</i></b>	
manje često	Posturalna omaglica <sup>a</sup> , sinkopa <sup>a</sup>
<b><i>Krvožilni poremećaji</i></b>	
manje često	Hipotenzija <sup>a</sup> , ortostatska hipotenzija <sup>a</sup>
<b><i>Poremećaji probavnog sustava</i></b>	
često	Konstipacija, žed <sup>f</sup> , mučnina
<b><i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i></b>	
manje često	Fotosenzibilnost, osip <sup>g</sup> , urtikarija
rijetko	Angioedem
<b><i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i></b>	
manje često	Fraktura kostiju <sup>h</sup>
<b><i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i></b>	
često	Poliurija ili polakizurija <sup>i</sup>
manje često	Zatajenje bubrega (većinom u kontekstu deplecije volumena)

<b>Pretrage</b>	
često manje često	Dislipidemija <sup>l</sup> , povišen hematokrit <sup>b,m</sup> Povišen kreatinin u krvi <sup>b,n</sup> , povišena urea u krvi <sup>b,o</sup> , povišen kalij u krvi <sup>b,p</sup> , povišeni fosfati u krvi <sup>q</sup>
<b>Operativni i medicinski postupci</b>	
manje često	Amputacije donjih udova (većinom amputacije nožnog prsta i amputacije srednjeg dijela stopala) naročito u bolesnika s visokim rizikom za bolesti srca <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Povezano s deplecijom volumena; vidjeti dio 4.4 i opis nuspojave u nastavku.

<sup>b</sup> Vidjeti dio 4.4 i opis nuspojave u nastavku.

<sup>c</sup> Vidjeti opis nuspojave u nastavku.

<sup>d</sup> Vidjeti dio 4.4.

<sup>e</sup> Profili sigurnosnih podataka iz individualnih pivotalnih ispitivanja (uključujući ispitivanja u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega; u starijih bolesnika  $\geq 55$  godina starosti do  $\leq 80$  godina starosti); u bolesnika s povećanim kardiovaskularnim i bubrežnim rizikom) općenito su u skladu s nuspojavama identificiranim u ovoj tablici.

<sup>f</sup> Žeđ uključuje pojmove žeđ, suha usta i polidipsija.

<sup>g</sup> Osip uključuje pojmove eritemni osip, generalizirani osip, makularni osip, makulopapularni osip, papularni osip, pruritički osip, pustularni osip i vezikularni osip.

<sup>h</sup> Povezano s frakturom kostiju; vidjeti opis nuspojave u nastavku.

<sup>i</sup> Poliurija ili polakizurija uključuju termine poliurija, polakizurija, žurno mokrenje, nokturija i povećano stvaranje mokraće.

<sup>j</sup> Vulvovaginalna kandidijaza uključuje termine vulvovaginalna kandidijaza, vulvovaginalna gljivična infekcija, vulvovaginitis, vaginalna infekcija, vulvitis i genitalna gljivična infekcija.

<sup>k</sup> Balanitis ili balanopostitis uključuju termine balanitis, balanopostitis, kandidni balanitis i genitalna gljivična infekcija.

<sup>l</sup> Srednji postotak porasta u odnosu na početnu vrijednost za kanagliflozin od 100 mg odnosno 300 mg *naspram* placebo, bio je za ukupni kolesterol 3,4% i 5,2% *naspram* 0,9%; HDL kolesterol 9,4% i 10,3% *naspram* 4,0%; LDL kolesterol 5,7% i 9,3% *naspram* 1,3%; ne HDL kolesterol 2,2% i 4,4% *naspram* 0,7%; trigliceride 2,4% i 0,0% *naspram* 7,6%.

<sup>m</sup> Srednje vrijednosti promjene hematokrita u odnosu na početnu bila je 2,4% i 2,5% za kanagliflozin od 100 mg odnosno 300 mg *naspram* 0,0% za placebo.

<sup>n</sup> Srednje vrijednosti postotka promjene kreatinina u odnosu na početnu bila je 2,8% i 4,0% za kanagliflozin od 100 mg odnosno 300 mg *naspram* 1,5% za placebo.

<sup>o</sup> Srednje vrijednosti postotka promjene urea nitrata u krvi u odnosu na početnu bila je 17,1% i 18,0% za kanagliflozin od 100 mg odnosno 300 mg *naspram* 2,7% za placebo.

<sup>p</sup> Srednje vrijednosti postotka promjene kalija u krvi u odnosu na početnu bila je 0,5% i 1,0% za kanagliflozin od 100 mg odnosno 300 mg *naspram* 0,6% za placebo.

<sup>q</sup> Srednje vrijednosti postotka promjene fosfata u krvi u odnosu na početnu bila je 3,6% i 5,1% za kanagliflozin od 100 mg odnosno 300 mg *naspram* 1,5% za placebo.

## Opis odabranih nuspojava

### Dijabetička ketoacidoza

U dugoročnom ispitivanju bubrežnih ishoda u bolesnika s dijabetesom tipa 2 i dijabetičkom bubrežnom bolešću stopa incidencije ocijenjenih slučajeva dijabetičke ketoacidoze (DKA) iznosila je 0,21 (0,5%; 12/2200) odnosno 0,03 (0,1%; 2/2197) događaja na 100 bolesnik-godina praćenja uz kanagliflozin u dozi od 100 mg odnosno placebo. Od 14 bolesnika kod kojih je zabilježen DKA, prije početka liječenja njih 8 (7 u skupini koja je primala kanagliflozin od 100 mg i 1 u onoj koja je primala placebo) imalo je eGFR od 30 do  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (vidjeti dio 4.4).

### Amputacija donjih ekstremiteta

U bolesnika s dijabetesom tipa 2 koji su imali potvrđenu kardiovaskularnu bolest ili najmanje dva faktora rizika za kardiovaskularnu bolest kanagliflozin je bio povezan s povećanim rizikom od amputacije donjih ekstremiteta, što je primijećeno u integriranom programu ispitivanja CANVAS, koji se sastojao od ispitivanja CANVAS i CANVAS-R – dvaju velikih, dugoročnih, randomiziranih, placebo kontroliranih ispitivanja u kojima su se ocjenjivala 10 134 bolesnika. Taj je nesrazmjerni zabilježen već u prvih 26 tjedana liječenja. U sklopu ispitivanja CANVAS i CANVAS-R bolesnici su

bili praćeni tijekom prosječnog razdoblja od 5,7 godina odnosno 2,1 godine. Neovisno o tome jesu li primali kanagliflozin ili placebo, rizik od amputacije bio je najveći u bolesnika koji su na početku ispitivanja u anamnezi već imali amputaciju, perifernu vaskularnu bolest i neuropatiju. Rizik od amputacije donjih ekstremiteta nije ovisio o dozi. Rezultati analize podataka o amputacijama iz integriranog programa ispitivanja CANVAS prikazani su u tablici 3.

U dugoročnom ispitivanju bubrežnih ishoda pod nazivom CREDENCE, koje je obuhvatilo 4397 bolesnika s dijabetesom tipa 2 i dijabetičkom bubrežnom bolešću, nije bilo razlike u riziku od amputacija donjih ekstremiteta kod primjene kanagliflozina u dozi od 100 mg u odnosu na placebo (1,2 naspram 1,1 događaj na 100 bolesnik-godina [HR: 1,11; 95% CI: 0,79; 1,56]) (vidjeti dio 4.4). U drugim ispitivanjima kanagliflozina kod dijabetesa tipa 2, u koja je bila uključena opća populacija bolesnika s dijabetesom od 8114 bolesnika, nije opažena razlika u riziku od amputacije donjih ekstremiteta u odnosu na kontrolnu skupinu.

**Tablica 3: Analiza objedinjenih podataka o amputacijama iz ispitivanja CANVAS i CANVAS-R**

	<b>Placebo N = 4344</b>	<b>Kanagliflozin N = 5790</b>
Ukupan broj ispitanika s događajima, n (%)	47 (1,1)	140 (2,4)
Stopa incidencije (na 100 bolesnik-godina)	0,34	0,63
HR (95% CI) u odnosu na placebo		1,97 (1,41; 2,75)
Manja amputacija, n (%) <sup>*</sup>	34/47 (72,3)	99/140 (70,7)
Veća amputacija, n (%) <sup>†</sup>	13/47 (27,7)	41/140 (29,3)

Napomena: Incidencija se temelji na broju bolesnika s najmanje jednom amputacijom, a ne na ukupnom broju amputacija. Trajanje praćenja bolesnika računalo se od 1. dana ispitivanja do datuma prve amputacije. U nekih je bolesnika provedeno više od jedne amputacije. Postotak manjih i većih amputacija temelji se na amputaciji najviše razine u pojedinog bolesnika.

\* Nožni prst i srednji dio stopala

† Gležanj, potkoljenica i natkoljenica

Unutar programa ispitivanja CANVAS, u obje su liječene skupine, među ispitanicima podvrgnutima amputaciji, najčešće bile amputacije nožnog prsta i amputacije srednjeg dijela stopala (71%) (tablica 3). Višestruke amputacije (u nekim slučajevima provedene na oba donja ekstremiteta) nisu bile česte i njihov je udio bio sličan u obje liječene skupine.

U obje su liječene skupine najčešći medicinski događaji koji su zahtijevali amputaciju bili infekcije donjih ekstremiteta, dijabetički ulkusi na stopalima, bolest perifernih arterija i gangrena (vidjeti dio 4.4).

#### Nuspojave povezane s deplecijom volumena

U analizi objedinjenih podataka iz četiri 26-tjedna placebo kontrolirana ispitivanja incidencija svih nuspojava povezanih s deplecijom volumena (npr. posturalna omaglica, ortostatska hipotenzija, hipotenzija, dehidracija i sinkopa) bila je 1,2% za kanagliflozin od 100 mg, 1,3% za kanagliflozin od 300 mg i 1,1% za placebo. Incidencija uz liječenje kanagliflozinom u dva aktivno kontrolirana ispitivanja bila je slična komparatorima.

U jednom od ciljanih dugoročnih kardiovaskularnih ispitivanja (CANVAS), u kojem su bolesnici općenito bili stariji i imali su veću stopu komplikacija dijabetesa, stopa incidencije nuspojava povezanih s deplecijom volumena bila je 2,3 događaja na 100 bolesnik-godina uz kanagliflozin od 100 mg; 2,9 događaja na 100 bolesnik-godina uz kanagliflozin od 300 mg i 1,9 događaja na 100 bolesnik-godina uz placebo.

U svrhu procjene faktora rizika za te nuspojave, provedena je veća analiza objedinjenih podataka (N = 12 441) bolesnika iz 13 kontroliranih ispitivanja faze 3 i faze 4, uključujući obje doze kanagliflozina. U ovoj objedinjenoj analizi, bolesnici na diureticima Henleove petlje, bolesnici s

početnom vrijednosti eGFR 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i bolesnici starosti ≥ 75 godina imali su općenito veće incidencije ovih nuspojava. Za bolesnike na diureticima Henleove petlje stope incidencije bile su 5,0 i 5,7 događaja na 100 bolesnik-godina izloženosti uz kanagliflozin od 100 mg odnosno kanagliflozin od 300 mg u usporedbi s 4,1 događajem na 100 bolesnik-godina izloženosti u kontrolnoj skupini. Za bolesnike s početnom vrijednosti eGFR 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> stope incidencije bile su 5,2 i 5,4 događaja na 100 bolesnik-godina izloženosti uz kanagliflozin od 100 mg odnosno kanagliflozin od 300 mg u usporedbi s 3,1 događajem na 100 bolesnik-godina izloženosti u kontrolnoj skupini. U bolesnika starosti ≥ 75 godina stope incidencije bile su 5,3 i 6,1 događaj na 100 bolesnik-godina izloženosti uz kanagliflozin od 100 mg odnosno kanagliflozin od 300 mg u usporedbi s 2,4 događaja na 100 bolesnik-godina izloženosti u kontrolnoj skupini (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

U dugoročnom ispitivanju bubrežnih ishoda u bolesnika s dijabetesom tipa 2 i dijabetičkom bubrežnom bolešću stopa incidencije događaja povezanih s deplecijom volumena iznosila je 2,8 odnosno 2,35 događaja na 100 bolesnik-godina kod primjene kanagliflozina u dozi od 100 mg odnosno placebo. Opaženo je da se stopa incidencije povećava sa smanjenjem vrijednosti eGFR. Među ispitanicima kojima je eGFR iznosio od 30 do < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> stopa incidencije deplecije volumena bila je veća u skupini liječenoj kanagliflozinom (4,91 događaj na 100 bolesnik-godina) nego u onoj koja je primala placebo (2,60 događaja na 100 bolesnik-godina). Međutim, u podskupinama s vrijednostima eGFR ≥ 45 i < 60 odnosno ≥ 60 i < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> stopa incidencije bila je slična u obje liječene skupine.

U ciljanom kardiovaskularnom ispitivanju i većoj analizi objedinjenih podataka, kao i u posebnom ispitivanju bubrežnih ishoda, prekidi liječenja zbog nuspojava povezanih s deplecijom volumena i zbog ozbiljnih nuspojava povezanih s deplecijom volumena, nisu porasli uz kanagliflozin.

#### Hipoglikemija uz dodatnu terapiju s inzulinom ili inzulinskim sekretagogom

Među liječenim skupinama uključujući placebo, učestalost hipoglikemije bila je niska (prilžno 4%), u monoterapiji ili u dodatnoj terapiji uz metformin. U slučaju kad je kanagliflozin dodan uz terapiju inzulinom, primijećena je hipoglikemija u 49,3%; 48,2% i 36,8% bolesnika liječenih kanagliflozinom od 100 mg, kanagliflozinom od 300 mg odnosno placebo, a teška hipoglikemija javila se u 1,8%; 2,7% i 2,5% bolesnika liječenih kanagliflozinom od 100 mg, kanagliflozinom od 300 mg odnosno placebo. U slučaju kad je kanagliflozin dodan uz terapiju sulfonilurejom, hipoglikemija je primijećena u 4,1%; 12,5% i 5,8% bolesnika liječenih kanagliflozinom od 100 mg, kanagliflozinom od 300 mg, odnosno placebo (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

#### Genitalne gljivične infekcije

Vulvovaginalna kandidijaza (uključujući vulvovaginitis i vulvovaginalnu gljivičnu infekciju) bila je prijavljena u 10,4% i 11,4% ženskih bolesnika liječenih kanagliflozinom od 100 mg odnosno kanagliflozinom od 300 mg, u usporedbi s 3,2% u placebo liječenih ženskih bolesnika. Većina prijavljenih vulvovaginalnih kandidijaza pojavila se tijekom prva četiri mjeseca liječenja kanagliflozinom. Među ženskim bolesnicima koje uzimaju kanagliflozin; 2,3% je doživjelo više od jedne infekcije. Općenito, 0,7% svih ženskih bolesnika prekinulo je uzimanje kanagliflozina zbog vulvovaginalnih kandidijaza (vidjeti dio 4.4). U programu ispitivanja CANVAS, medijan trajanja infekcije je bio duži u skupini s kanagliflozinom u odnosu na skupinu s placebo.

Stopa kandidnog balanitisa ili balanopostitisa u muškaraca iznosila je 2,98 i 0,79 događaja na 100 bolesnik-godina uz kanagliflozin odnosno placebo. Među muškarcima koji su uzimali kanagliflozin, njih 2,4% imalo je više od jedne infekcije. Stopa prekida liječenja kanagliflozinom zbog kandidnog balanitisa ili balanopostitisa u muškaraca iznosila je 0,37 događaja na 100 bolesnik-godina. Stopa prijavljenih slučajeva fimoze iznosila je 0,39 i 0,07 događaja na 100 bolesnik-godina uz kanagliflozin odnosno placebo. Stopa obrezivanja iznosila je 0,31 i 0,09 događaja na 100 bolesnik-godina uz kanagliflozin odnosno placebo (vidjeti dio 4.4).

### Infekcije mokraćnog sustava

U kliničkim ispitivanjima infekcije mokraćnog sustava bile su češće prijavljene za kanagliflozin od 100 mg i 300 mg (5,9% odnosno 4,3%) u usporedbi s 4,0% s placebom. Većina infekcija bile su blage do umjerene bez povećanja pojave ozbiljnih nuspojava. U ovim ispitivanjima, ispitanici su odgovorili na standardna liječenja nastavljajući liječenje kanagliflozinom.

Međutim, slučajevi kompliciranih infekcija mokraćnog sustava uključujući pijelonefritis i urosepsu koji su bili prijavljeni nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika liječenih s kanagliflozinom, često su doveli do prekida liječenja.

### Frakture kostiju

U kardiovaskularnom ispitivanju (CANVAS) s 4327 liječenih ispitanika koji su imali potvrđenu kardiovaskularnu bolest ili najmanje dva faktora rizika za kardiovaskularnu bolest, stope incidencije svih ocijenjenih fraktura kostiju bile su 1,6; 1,8 i 1,1 na 100 bolesnik-godina praćenja uz kanagliflozin od 100 mg, kanagliflozin od 300 mg odnosno placebo, a nesrazmjernost u stopi fraktura prvobitno je opažen tijekom prvih 26 tjedana terapije.

U drugim dvama dugoročnim ispitivanjima i ispitivanjima provedenima u općoj populaciji osoba s dijabetesom nije opažena razlika u riziku od fraktura između bolesnika koji su primali kanagliflozin i kontrolne skupine. U drugom kardiovaskularnom ispitivanju (CANVAS-R) s 5807 liječenih ispitanika koji su imali potvrđenu kardiovaskularnu bolest ili najmanje dva faktora rizika za kardiovaskularnu bolest, stope incidencije svih ocijenjenih fraktura kostiju iznosile su 1,1 i 1,3 događaja na 100 bolesnik-godina praćenja uz kanagliflozin odnosno placebo.

U dugoročnom ispitivanju bubrežnih ishoda koje je obuhvatilo 4397 liječenih ispitanika s dijabetesom tipa 2 i dijabetičkom bubrežnom bolešću stopa incidencije svih ocijenjenih fraktura kostiju iznosila je 1,2 događaja na 100 bolesnik-godina praćenja i u skupini koja je primala kanagliflozin u dozi od 100 mg i u onoj koja je primala placebo. U drugim ispitivanjima dijabetesa tipa 2 s kanagliflozinom, koja su uključila opću populaciju s dijabetesom od 7729 bolesnika i u kojima su se ocjenjivale frakture kostiju, stope incidencije svih ocijenjenih fraktura kostiju iznosile su 1,2 i 1,1 događaj na 100 bolesnik-godina praćenja uz kanagliflozin odnosno placebo. Nakon 104 tjedna liječenja, kanagliflozin nije štetno utjecao na mineralnu gustoću kostiju.

### Posebne populacije

#### *Starije osobe ( $\geq 65$ godina starosti)*

Analizom objedinjenih podataka iz 13 placebo kontroliranih i aktivno kontroliranih ispitivanja, sigurnosni profil kanagliflozina u starijih bolesnika općenito je u skladu s onim u mlađih bolesnika. Bolesnici starosti  $\geq 75$  godina imali su veću incidenciju nuspojava povezanih s deplecijom volumena (poput posturalne omaglice, ortostatske hipotenzije, hipotenzije), uz stope incidencije od 5,3, 6,1 i 2,4 događaja na 100 bolesnik-godina izloženosti u bolesnika koji su primali kanagliflozin od 100 mg i kanagliflozin od 300 mg, odnosno u kontrolnoj skupini. Uz kanagliflozin od 100 mg i kanagliflozin od 300 mg prijavljena su sniženja eGFR (-3,4 odnosno -4,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) u odnosu na kontrolnu skupinu (-4,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Srednja vrijednost eGFR na početku ispitivanja iznosila je 62,5, 64,7 i 63,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u skupini koja je primala kanagliflozin od 100 mg i kanagliflozin od 300 mg, odnosno u kontrolnoj skupini (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

#### *Oštećenje bubrega u bolesnika s nedovoljno kontroliranim dijabetesom tipa 2*

Bolesnici s početnom vrijednosti eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> imali su veću incidenciju nuspojava povezanih s deplecijom volumena (npr. posturalna omaglica, ortostatska hipotenzija, hipotenzija) uz kanagliflozin od 100 mg, kanagliflozin od 300 mg, odnosno placebo, sa stopama incidencije od 5,3; 5,1 i 3,1 događaja na 100 bolesnik-godina izloženosti (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Ukupna stopa incidencije povišenog kalija u serumu bila je viša u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega uz kanagliflozin od 100 mg, kanagliflozin od 300 mg, odnosno placebo, sa stopama

incidencije od 4,9, 6,1 odnosno 5,4 događaja na 100 bolesnik-godina izloženosti. Općenito, povišenja su bila prolazna i nisu zahtijevala posebno liječenje.

U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega povišenja kreatinina u serumu za 9,2  $\mu\text{mol/l}$  i BUN-a za približno 1,0  $\text{mmol/l}$  primijećena su kod primjene obje doze kanagliflozina.

Stope incidencije većih smanjenja eGFR ( $> 30\%$ ) u bilo kojem trenutku tijekom liječenja kanagliflozinom od 100 mg, kanagliflozinom od 300 mg, odnosno placebom iznosile su 7,3, 8,1 odnosno 6,5 događaja na 100 bolesnik-godina izloženosti. Prilikom zadnje ocjene nakon početka ispitivanja, stope incidencije takvih smanjenja iznosile su 3,3 događaja na 100 bolesnik-godina izloženosti u bolesnika liječenih kanagliflozinom od 100 mg, 2,7 događaja na 100 bolesnik-godina izloženosti u onih liječenih kanagliflozinom od 300 mg i 3,7 događaja na 100 bolesnik-godina izloženosti u onih koji su primali placebo (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika liječenih kanagliflozinom najprije je zabilježen pad srednje vrijednosti eGFR, neovisno o njegovoj vrijednosti na početku ispitivanja. Nakon toga se eGFR održao na istoj razini ili se postupno povećavao s nastavkom liječenja. Nakon prekida liječenja srednja vrijednost eGFR vratila se na početnu razinu, što ukazuje na to da promjene hemodinamike možda igraju ulogu u tim promjenama bubrežne funkcije.

#### *Oštećenje bubrega u bolesnika s dijabetičkom bubrežnom bolešću kod dijabetesa tipa 2*

U dugoročnom ispitivanju bubrežnih ishoda provedenom u bolesnika s dijabetesom tipa 2 i dijabetičkom bubrežnom bolešću bubrežni su događaji bili česti u obje liječene skupine, no manje česti u onoj liječenoj kanagliflozinom (5,71 događaj na 100 bolesnik-godina) nego u onoj koja je primala placebo (7,91 događaj na 100 bolesnik-godina). Učestalost ozbiljnih i teških bubrežnih događaja također je bila manja u skupini liječenoj kanagliflozinom nego u onoj koja je primala placebo. Stope incidencije bubrežnih događaja bile su niže uz kanagliflozin nego uz placebo u sve tri skupine bolesnika stratificiranih prema vrijednosti eGFR; najveća stopa incidencije bubrežnih događaja opažena je u skupini koja je imala eGFR od 30 do  $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (9,47 naspram 12,80 događaja na 100 bolesnik-godina uz kanagliflozin odnosno placebo).

U dugoročnom ispitivanju bubrežnih ishoda nisu opažene razlike u vrijednosti kalija u serumu, povećanje stope štetnih događaja hiperkalijemije, kao ni apsolutna ( $> 6,5 \text{ mEq/l}$ ) ni relativna (vrijednost iznad gornje granice normale i povećanje za  $> 15\%$  od početne vrijednosti) povećanja vrijednosti kalija u serumu uz kanagliflozin u dozi od 100 mg u odnosu na placebo.

U načelu nije bilo nesrazmjera između liječenih skupina s obzirom na odstupanja u vrijednostima fosfata, ni sveukupno niti u bilo kojoj pojedinačnoj skupini prema vrijednosti eGFR (45 do  $< 60$  ili 30 do  $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  [CrCl 45 do  $< 60$  ili 30 do  $< 45 \text{ ml/min}$ ]).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

Pojedinačne doze do 1600 mg kanagliflozina u zdravih ispitanika i kanagliflozina od 300 mg dva puta na dan, tijekom 12 tjedana u bolesnika s dijabetesom tipa 2, općenito su bile dobro podnošene.

#### Liječenje

U slučaju predoziranja, opravdano je primijeniti uobičajene potporne mjere, npr. ukloniti neapsorbirani lijek iz gastrointestinalnog sustava, vršiti klinički nadzor, te po potrebi uvesti kliničke

mjere. Kanagliflozin se zanemarivo uklonio tijekom 4-satne hemodijalize. Ne očekuje se da će kanagliflozin biti podložan uklanjanju peritonealnom dijalizom.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje dijabetesa, lijekovi za sniženje glukoze u krvi, isključujući inzuline. ATK oznaka: A10BK02.

#### Mehanizam djelovanja

SGLT2 transporter, eksprimiran u proksimalnim bubrežnim tubulima, odgovoran je za većinu reapsorpcije filtrirane glukoze iz tubularnog lumena. Pokazalo se da bolesnici s dijabetesom imaju povišenu reapsorpciju glukoze u bubrezima što može doprinijeti trajno povišenim koncentracijama šećera u krvi. Kanagliflozin je oralno djelujući inhibitor SGLT2. Inhibirajući SGLT2, kanagliflozin smanjuje reapsorpciju filtrirane glukoze i smanjuje prag bubrega za glukozu ( $RT_G$ ), na taj način povisuje UGE, smanjujući povišene koncentracije glukoze u plazmi putem ovog o inzulinu neovisnog mehanizma u bolesnika s dijabetesom tipa 2. Povišen UGE putem SGLT2 inhibicije također se prenosi na osmotsku diurezu, s diuretskim učinkom koji dovodi do smanjenja sistoličkog krvnog tlaka; povišenje UGE rezultira gubitkom kalorija i zbog toga sa smanjenjem tjelesne težine, kako je bilo pokazano u ispitivanjima s bolesnicima s dijabetesom tipa 2.

Djelovanje kanagliflozina na povišenje UGE izravno smanjujući glukozu u plazmi neovisno je o inzulinu. U kliničkim ispitivanjima s kanagliflozinom primijećeno je poboljšanje u modelu procjene homeostaze za funkciju beta-stanica (HOMA beta-stanica) i poboljšani odgovor sekrecije inzulina beta-stanica na mješoviti obrok kao poticaj.

U ispitivanjima faze 3, primjena kanagliflozina od 300 mg prije jela, dovela je do većeg smanjenja ekskuzije postprandijalne glukoze, nego što je primijećeno s dozom od 100 mg. Ovaj učinak pri dozi od 300 mg kanagliflozina može djelomično biti uslijed lokalne inhibicije crijevnog SGLT1 (važan crijevni transporter glukoze), vezano uz prolazno visoke koncentracije kanagliflozina u crijevnom lumenu prije apsorpcije lijeka (kanagliflozin je niskopotentni inhibitor SGLT1 transportera). Ispitivanja nisu pokazala malapsorpciju glukoze s kanagliflozinom.

Kanagliflozin povećava isporuku natrija u distalne tubule tako što blokira reapsorpciju glukoze i natrija ovisnu o SGLT2 i time pospješuje tubuloglomerularnu povratnu spregu, što je u nekliničkim modelima dijabetesa i kliničkim ispitivanjima bilo povezano sa sniženjem intraglomerularnog tlaka i smanjenjem hiperfiltracije.

#### Farmakodinamički učinci

Nakon pojedinačnih i višestrukih oralnih doza kanagliflozina, kod bolesnika s dijabetesom tipa 2, primijećena su o dozi ovisna smanjenja  $RT_G$  i povišenja UGE. Od početne vrijednosti  $RT_G$  oko 13 mmol/l, maksimalna supresija 24-satne srednje vrijednosti  $RT_G$  primijećena je s dnevnom dozom od 300 mg na oko 4 mmol/l do 5 mmol/l u bolesnika s dijabetesom tipa 2 u ispitivanjima faze 1, što upućuje na nizak rizik za terapijom induciranu hipoglikemiju. Smanjenja  $RT_G$  dovela su do povišenog UGE u ispitanika s dijabetesom tipa 2 liječenih bilo sa 100 mg ili 300 mg kanagliflozina u rasponu od 77 g/dan do 119 g/dan kroz ispitivanja faze 1; uočen UGE prevodi se na gubitak 308 kcal/dan do 476 kcal/dan. Smanjenja  $RT_G$  i povišenja UGE zadržala su se kroz 26-tjedno razdoblje doziranja u bolesnika s dijabetesom tipa 2. Uvidjelo se da su umjerena povišenja (uglavnom < 400 ml do 500 ml) u dnevnom volumenu mokraće umanjena kroz nekoliko dana doziranja. Kanagliflozin je prolazno povisio izlučivanje mokraćne kiseline mokraćom (povišeno za 19% u usporedbi s početnom vrijednošću na dan 1, smanjujući se na 6% na dan 2 i 1% na dan 13). To je bilo praćeno ravnomjernim smanjenjem koncentracije mokraćne kiseline u serumu za približno 20%.

U ispitivanju jedne doze u bolesnika s dijabetesom tipa 2, liječenje s 300 mg prije mješovitog obroka odgodilo je apsorpciju glukoze u crijevima, te je smanjilo postprandijalnu glukozu i kroz bubrežni i kroz ne-bubrežni mehanizam.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

I poboljšanje regulacije glikemije i smanjenje pobola i smrtnosti od kardiovaskularnih i bubrežnih bolesti sastavni su dijelovi liječenja dijabetesa tipa 2.

#### *Glikemijska djelotvornost i sigurnost*

Ukupno 10 501 bolesnik s dijabetesom tipa 2 sudjelovao je u deset dvostruko slijepih, kontroliranih ispitivanja kliničke djelotvornosti i sigurnosti koje su provedene radi procjene djelotvornosti lijeka Invokana na regulaciju glikemije. Raspodjela po rasama bila je 72% bijelaca, 16% azijata, 5% crnaca i 8% ostalih skupina. 17% bolesnika bilo je hispano porijekla. 58% bolesnika bili su muškarci. Bolesnici su imali ukupnu srednju vrijednost dobi 59,5 godina (raspon 21 godina do 96 godina), s 3135 bolesnika starosti  $\geq 65$  godina i 513 bolesnika starosti  $\geq 75$  godina. 58% bolesnika imalo je indeks tjelesne težine (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. U kliničkom razvojnom programu bilo je procijenjeno 1085 bolesnika s početnom vrijednosti eGFR 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### Placebom kontrolirana ispitivanja

Kanagliflozin je ispitivan kao monoterapija, dvojna terapija s metforminom, dvojna terapija sa sulfonilurejom, trojna terapija s metforminom i sulfonilurejom, trojna terapija s metforminom i pioglitazonom te kao dodatna terapija s inzulinom (tablica 4). Općenito, kanagliflozin je imao klinički i statistički značajne ( $p < 0,001$ ) rezultate u odnosu na placebo u regulaciji glikemije, uključujući HbA<sub>1c</sub>, postotak bolesnika koji su postigli HbA<sub>1c</sub>  $< 7\%$ , promjenu u odnosu na početnu vrijednost glukoze u plazmi natašte (engl. *fasting plasma glucose*, FPG) i 2-satne postprandijalne glukoze (PPG). Dodatno, u odnosu na placebo uočena su smanjenja tjelesne težine i sistoličkog krvnog tlaka.

Nadalje, kanagliflozin je ispitivan kao trojna terapija s metforminom i sitagliptinom i doziran je u režimu titiranja, uz korištenje početne doze od 100 mg i titraciju do 300 mg već u 6. tjednu u bolesnika kojima je potrebna dodatna kontrola glikemije, koji imaju prikladan eGFR i koji su podnosili kanagliflozin od 100 mg (tablica 4). Kanagliflozin doziran u režimu titiranja dao je klinički i statistički značajne ( $p < 0,001$ ) rezultate kontrole glikemije u odnosu na placebo, uključujući HbA<sub>1c</sub> i promjenu u odnosu na početnu vrijednost glukoze u plazmi natašte (FPG), i statistički značajno ( $p < 0,01$ ) poboljšanje postotka bolesnika koji su postigli HbA<sub>1c</sub>  $< 7\%$ . Dodatno, bila su zapažena smanjenja tjelesne težine i sistoličkog krvnog tlaka u odnosu na placebo.

**Tablica 4: Rezultati djelotvornosti iz placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja<sup>a</sup>**

<b>Monoterapija (26 tjedana)</b>			
	<b>Kanagliflozin</b>		<b>Placebo (N = 192)</b>
	<b>100 mg (N = 195)</b>	<b>300 mg (N = 197)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,06	8,01	7,97
Promjena od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-0,77	-1,03	0,14
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-0,91 <sup>b</sup> (-1,09; -0,73)	-1,16 <sup>b</sup> (-1,34; -0,98)	N/P <sup>c</sup>
<b>Bolesnici (%) koji su postigli HbA<sub>1c</sub> <math>&lt; 7\%</math></b>	44,5 <sup>b</sup>	62,4 <sup>b</sup>	20,6
<b>Tjelesna težina</b>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost) u kg	85,9	86,9	87,5

% promjene od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-2,8	-3,9	-0,6
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-2,2 <sup>b</sup> (-2,9; -1,6)	-3,3 <sup>b</sup> (-4,0; -2,6)	N/P <sup>c</sup>
<b>Dvojna terapija s metforminom (26 tjedana)</b>			
	<b>Kanagliflozin + metformin</b>		<b>Placebo + metformin (N = 183)</b>
	<b>100 mg (N = 368)</b>	<b>300 mg (N = 367)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	7,94	7,95	7,96
Promjena od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-0,79	-0,94	-0,17
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-0,62 <sup>b</sup> (-0,76; -0,48)	-0,77 <sup>b</sup> (-0,91; -0,64)	N/P <sup>c</sup>
<b>Bolesnici (%) koji su postigli HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	45,5 <sup>b</sup>	57,8 <sup>b</sup>	29,8
<b>Tjelesna težina</b>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost) u kg	88,7	85,4	86,7
% promjene od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-3,7	-4,2	-1,2
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-2,5 <sup>b</sup> (-3,1; -1,9)	-2,9 <sup>b</sup> (-3,5; -2,3)	N/P <sup>c</sup>
<b>Trojna terapija s metforminom i sulfonilurejom (26 tjedana)</b>			
	<b>Kanagliflozin + metformin i sulfonilureja</b>		<b>Placebo + metformin i sulfonilureja (N = 156)</b>
	<b>100 mg (N = 157)</b>	<b>300 mg (N = 156)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,13	8,13	8,12
Promjena od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-0,85	-1,06	-0,13
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-0,71 <sup>b</sup> (-0,90; -0,52)	-0,92 <sup>b</sup> (-1,11; -0,73)	N/P <sup>c</sup>
<b>Bolesnici (%) koji su postigli HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	43,2 <sup>b</sup>	56,6 <sup>b</sup>	18,0
<b>Tjelesna težina</b>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost) u kg	93,5	93,5	90,8
% promjene od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-2,1 <sup>b</sup>	-2,6 <sup>b</sup>	-0,7
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-1,4 <sup>b</sup> (-2,1; -0,7)	-2,0 <sup>b</sup> (-2,7; -1,3)	N/P <sup>c</sup>

<b>Dodatna terapija s inzulinom<sup>d</sup> (18 tjedana)</b>			
	<b>Kanagliflozin + inzulin</b>		<b>Placebo + inzulin (N = 565)</b>
	<b>100 mg (N = 566)</b>	<b>300 mg (N = 587)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,33	8,27	8,20
Promjena od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-0,63	-0,72	0,01
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-0,65 <sup>b</sup> (-0,73; -0,56)	-0,73 <sup>b</sup> (-0,82; -0,65)	N/P <sup>c</sup>
<b>Bolesnici (%) koji su postigli HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	19,8 <sup>b</sup>	24,7 <sup>b</sup>	7,7
<b>Tjelesna težina</b>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost) u kg	96,9	96,7	97,7
% promjene od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-1,8	-2,3	0,1
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (97,5% CI)	-1,9 <sup>b</sup> (-2,2; -1,5)	-2,4 <sup>b</sup> (-2,8; -2,0)	N/P <sup>c</sup>
<b>Trojna terapija s metforminom i sitagliptinom<sup>e</sup> (26 tjedana)</b>			
	<b>Kanagliflozin + metformin i sitagliptin<sup>g</sup> (N = 107)</b>		<b>Placebo + metformin i sitagliptin (N = 106)</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,53		8,38
Promjena od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-0,91		-0,01
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-0,89 <sup>b</sup> (-1,19; -0,59)		
<b>Bolesnici (%) koji su postigli HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	32 <sup>f</sup>		12
<b>Glukoza u plazmi natašte (mg/dL)</b>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	186		180
Promjena od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-30		-3
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-27 <sup>b</sup> (-40; -14)		
<b>Tjelesna težina</b>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost) u kg	93,8		89,9
% promjene od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-3,4		-1,6
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-1,8 <sup>b</sup> (-2,7; -0,9)		

- <sup>a</sup> „Intent to treat“ populacija (planirana za liječenje) koristeći posljednje zapažanje u ispitivanju prije hitnog liječenja glikemije drugim lijekovima.
- <sup>b</sup>  $p < 0,001$  u usporedbi s placebo.
- <sup>c</sup> Nije primjenjivo.
- <sup>d</sup> Kanagliflozin kao dodatna terapija s inzulinom (sa ili bez drugih lijekova koji snižavaju glukozu).
- <sup>e</sup> Doza kanagliflozina postupno povećana sa 100 mg na 300 mg
- <sup>f</sup>  $p < 0,01$  u usporedbi s placebo
- <sup>g</sup> U 90,7% ispitanika u skupini s kanagliflozinom doza je postupno povećana na 300 mg

Dodatno uz ispitivanja prikazana iznad, rezultati glikemijske djelotvornosti uočeni u 18-tjednom podispitivanju dvojne terapije sa sulfonilurejom i 26-tjednom ispitivanju trojne terapije s metforminom i pioglitazonom, općenito su bili usporedivi s onima uočenim u drugim ispitivanjima.

#### Aktivno-kontrolirana ispitivanja

Kanagliflozin je bio uspoređen s glimepiridom kao dvojnog terapijom s metforminom i sa sitagliptinom kao trojnom terapijom s metforminom i sulfonilurejom (tablica 5). Kanagliflozin od 100 mg kao dvojna terapija s metforminom izazvao je slična smanjenja HbA<sub>1c</sub> od početne vrijednosti, a 300 mg je izazvao superiorna ( $p < 0,05$ ) smanjenja HbA<sub>1c</sub> u usporedbi s glimepiridom, te prema tome pokazao neinferiornost. Niži udio bolesnika liječenih kanagliflozinom od 100 mg (5,6%) i kanagliflozinom od 300 mg (4,9%) doživjelo je barem jednu epizodu/događaj hipoglikemije tijekom 52 tjedna liječenja u usporedbi sa skupinom liječenom glimepiridom (34,2%). U ispitivanju u kojem je kanagliflozin od 300 mg uspoređen sa sitagliptinom od 100 mg u trojnoj terapiji s metforminom i sulfonilurejom, kanagliflozin je pokazao neinferiorno ( $p < 0,05$ ) i superiorno ( $p < 0,05$ ) smanjenje HbA<sub>1c</sub> u odnosu na sitagliptin. Incidencija za epizodu/događaj hipoglikemije s kanagliflozinom od 300 mg i sa sitagliptinom od 100 mg bila je 40,7% odnosno 43,2%. Također su uočena značajna poboljšanja tjelesne težine i smanjenja sistoličkog krvnog tlaka u usporedbi i s glimepiridom i sa sitagliptinom.

**Tablica 5: Rezultati djelotvornosti iz aktivno-kontroliranih ispitivanja<sup>a</sup>**

Usporedba s glimepiridom kao dvojnog terapijom s metforminom (52 tjedna)			
	Kanagliflozin + metformin		Glimepiride (titrirani) + metformin (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	7,78	7,79	7,83
Promjena u odnosu na početnu vrijednost (prilagođena srednja vrijednost)	-0,82	-0,93	-0,81
Razlika u odnosu na glimepirid (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-0,01 <sup>b</sup> (-0,11; 0,09)	-0,12 <sup>b</sup> (-0,22; -0,02)	N/P <sup>c</sup>
<b>Bolesnici (%) koji su postigli HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	53,6	60,1	55,8
<b>Tjelesna težina</b>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost) u kg	86,8	86,6	86,6
% promjene u odnosu na početnu vrijednost (prilagođena srednja vrijednost)	-4,2	-4,7	1,0
Razlika u odnosu na glimepirid (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-5,2 <sup>b</sup> (-5,7; -4,7)	-5,7 <sup>b</sup> (-6,2; -5,1)	N/P <sup>c</sup>

<b>Usporedba s sitagliptinom kao trojnom terapijom s metforminom i sulfonilurejom (52 tjedna)</b>		
	<b>Kanagliflozin od 300 mg + metformin i sulfonilureja (N = 377)</b>	<b>Sitagliptin 100 mg + metformin i sulfonilureja (N = 378)</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,12	8,13
Promjena u odnosu na početnu vrijednost (prilagođena srednja vrijednost)	-1,03	-0,66
Razlika u odnosu na sitagliptin (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-0,37 <sup>b</sup> (-0,50; -0,25)	N/P <sup>c</sup>
<b>Bolesnici (%) koji su postigli HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	47,6	35,3
<b>Tjelesna težina</b>		
Početna vrijednost (srednja vrijednost) u kg	87,6	89,6
% promjene u odnosu na početnu vrijednost (prilagođena srednja vrijednost)	-2,5	0,3
Razlika u odnosu na sitagliptin (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-2,8 <sup>d</sup> (-3,3; -2,2)	N/P <sup>c</sup>

<sup>a</sup> „Intent to treat“ populacija (planirana za liječenje) koristeći posljednje zapažanje u ispitivanju prije hitnog liječenja glikemije drugim lijekovima.

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

<sup>c</sup> Nije primjenjivo.

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

#### Kanagliflozin kao inicijalno kombinirano liječenje s metforminom

Kanagliflozin je bio procijenjen u kombinaciji s metforminom kao inicijalno kombinirano liječenje u bolesnika s dijabetesom tipa 2 kod kojih dijeta i vježbanje nisu bili uspješni. Kanagliflozin od 100 mg i kanagliflozin od 300 mg u kombinaciji s metforminom XR rezultirali su statistički značajnim većim poboljšanjima HbA<sub>1c</sub> u usporedbi s istim dozama kanagliflozina samog (100 mg i 300 mg) ili metformina samog (tablica 6).

**Tablica 6: Rezultati iz 26-tjednog aktivno kontroliranog kliničkog ispitivanja s kanagliflozinom kao inicijalnom kombiniranom terapijom s metforminom\***

<b>Parametar djelotvornosti</b>	<b>Metformin XR (N = 237)</b>	<b>Kanagliflozin 100 mg (N = 237)</b>	<b>Kanagliflozin 300 mg (N = 238)</b>	<b>Kanagliflozin 100 mg + Metformin XR (N = 237)</b>	<b>Kanagliflozin 300 mg + Metformin XR (N = 237)</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>					
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,81	8,78	8,77	8,83	8,90
Promjena od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-1,30	-1,37	-1,42	-1,77	-1,78

Razlika od kanagliflozina od 100 mg (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI) †				-0,40 <sup>‡</sup> (-0,59; -0,21)	
Razlika od kanagliflozina od 300 mg (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI) †					-0,36 <sup>‡</sup> (-0,56; -0,17)
Razlika od XR metformina (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI) †		-0,06 <sup>‡</sup> (-0,26; 0,13)	-0,11 <sup>‡</sup> (-0,31; 0,08)	-0,46 <sup>‡</sup> (-0,66; -0,27)	-0,48 <sup>‡</sup> (-0,67; -0,28)
<b>Postotak bolesnika koji su postigli HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	43	39	43	50 <sup>§§</sup>	57 <sup>§§</sup>
<b>Tjelesna težina</b>					
Početna vrijednost (srednja vrijednost) u kg	92,1	90,3	93,0	88,3	91,5
% promjene od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-2,1	-3,0	-3,9	-3,5	-4,2
Razlika od XR metformina (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI) †		-0,9 <sup>§§</sup> (-1,6; -0,2)	-1,8 <sup>§</sup> (-2,6; -1,1)	-1,4 <sup>‡</sup> (-2,1; -0,6)	-2,1 <sup>‡</sup> (-2,9; -1,4)

\* „Intent to treat“ populacija (planirana za liječenje)

† Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata prilagođena za kovarijate, uključujući početnu vrijednost i stratifikacijski faktor

‡ Prilagođena p = 0,001

§ Prilagođena p < 0,01

§§ Prilagođena p < 0,05

### Posebne populacije

U tri ispitivanja koja su provedena s posebnim populacijama (stariji bolesnici, bolesnici s eGFR od 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i bolesnici s kardiovaskularnom bolešću ili s visokim rizikom za kardiovaskularne bolesti), kanagliflozin je dodan trenutnom stabilnom liječenju dijabetesa kod bolesnika (dijeta, monoterapija ili kombinirano liječenje).

## Starije osobe

Ukupno 714 bolesnika starosti  $\geq 55$  godina do  $\leq 80$  godina (227 bolesnika starosti 65 godina do  $< 75$  godina i 46 bolesnika starosti 75 godina do  $\leq 80$  godina) s neprikladnom regulacijom glikemije s trenutnim liječenjem dijabetesa (lijekovi koji snižavaju glukozu i/ili dijeta i vježba) sudjelovalo je u dvostruko slijepom, placebo-kontroliranom ispitivanju kroz 26 tjedana. Statistički značajne ( $p < 0,001$ ) promjene početne vrijednosti HbA<sub>1c</sub> u odnosu na placebo od -0,57% i -0,70% uočene su uz 100 mg odnosno 300 mg (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

### *Bolesnici s eGFR 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do $< 60$ ml/min/1,73 m<sup>2</sup>*

U objedinjenih analizi bolesnika ( $N = 721$ ) s početnom vrijednosti eGFR 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, kanagliflozin je doveo do klinički značajnog smanjenja HbA<sub>1c</sub> u usporedbi s placebo, s -0,47% za kanagliflozin od 100 mg i -0,52% za kanagliflozin od 300 mg. Bolesnici s početnom vrijednosti eGFR 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> koji su liječeni kanagliflozinom od 100 mg i 300 mg pokazali su poboljšanja srednje vrijednosti postotka promjene tjelesne težine u odnosu na placebo od -1,8% odnosno -2,0%.

Većina bolesnika s početnom vrijednošću eGFR 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bili su na inzulinu i/ili sulfonilureji (85% [614/721]). U skladu s očekivanim porastom hipoglikemije kad se lijek koji nije povezan s hipoglikemijom dodaje inzulinu i/ili sulfonilureji, zabilježen je porast epizoda/događaja hipoglikemije kad je kanagliflozin dodan inzulinu i/ili sulfonilureji (vidjeti dio 4.8).

### Glukoza u plazmi natašte

U četiri placebo-kontrolirana ispitivanja, liječenje kanagliflozinom kao monoterapijom ili dodatnom terapijom s jednim ili dva oralna lijeka koji snižavaju glukozu rezultiralo je promjenom srednje vrijednosti FPG od početne vrijednosti u odnosu na placebo, od -1,2 mmol/l do -1,9 mmol/l za kanagliflozin od 100 mg odnosno -1,9 mmol/l do -2,4 mmol/l za kanagliflozin od 300 mg. Ova smanjenja održala su se tijekom liječenja, a približile su se maksimalnim nakon prvog dana liječenja.

### Postprandijalna glukoza

Uz mješoviti obrok kao poticaj, kanagliflozin kao monoterapija ili dodatna terapija s jednim ili dva oralna lijeka koji snižavaju glukozu, je smanjila postprandijalnu glukozu (PPG) od početne vrijednosti u odnosu na placebo za -1,5 mmol/l do -2,7 mmol/l za kanagliflozin od 100 mg, odnosno -2,1 mmol/l do -3,5 mmol/l za lijek od 300 mg, zbog smanjenja koncentracija glukoze prije jela i smanjene ekscurzije postprandijalne glukoze.

### Tjelesna težina

Kanagliflozin od 100 mg i 300 mg kao monoterapija i kao dodatna dvojna i trojna terapija dovela je do statistički značajnih postotaka smanjenja tjelesne težine u 26 tjedana, u odnosu na placebo. U dva 52-tjedna aktivno-kontrolirana ispitivanja koja su usporedila kanagliflozin s glimepiridom i sitagliptinom, postojane i statistički značajne srednje vrijednosti postotka smanjenja tjelesne težine za kanagliflozin kao dodatne terapije na metformin bile su -4,2% i -4,7% za kanagliflozin od 100 mg, odnosno 300 mg, u usporedbi s kombinacijom glimepirida i metforminom (1,0%) i -2,5% za kanagliflozin od 300 mg u kombinaciji s metforminom i sulfonilurejom u usporedbi sa sitagliptinom u kombinaciji s metforminom i sulfonilurejom (0,3%).

Podskup bolesnika ( $N = 208$ ) iz dvojne terapije ispitivanja s aktivnim usporednim lijekom s metforminom u kojem su bili podvrgnuti denzitometriji X-zrakama dualne energije (DXA) i kompjuteriziranoj tomografiji (CT) abdomena za procjenu sastava tijela, pokazao je da se oko dvije trećine gubitka težine s kanagliflozinom dogodio zbog gubitka mase masnoće uz sličan gubitak visceralne i abdominalne supkutane masnoće. Dvjesto i jedanaest (211) bolesnika iz kliničkih ispitivanja sa starijim bolesnicima sudjelovali su u podispitivanju sastava tijela korištenjem DXA analize sastava tijela. Ono je pokazalo da je približno dvije trećine gubitka težine povezanih s

kanagliflozinom u odnosu na placebo bilo uzrokovano gubitkom težine masnoće. Nije bilo značajnih promjena gustoće kostiju trabekularnih i kortikalnih regija.

### Krvni tlak

U placebo kontroliranim ispitivanjima liječenje kanagliflozinom od 100 mg i 300 mg dovelo je do srednje vrijednosti smanjenja sistoličkog krvnog tlaka za -3,9 mmHg odnosno -5,3 mmHg u usporedbi s placebo (-0,1 mmHg) i manjeg učinka na dijastolički krvni tlak, za koji je srednja vrijednost promjene uz kanagliflozin od 100 mg i 300 mg iznosila -2,1 mmHg odnosno -2,5 mmHg u usporedbi s placebo (-0,3 mmHg). Nije bilo značajnije promjene srčane frekvencije.

### Bolesnici s početnom vrijednošću HbA<sub>1c</sub> > 10% i ≤ 12%

U podispitivanju provedenom u bolesnika s početnom vrijednošću HbA<sub>1c</sub> > 10% i ≤ 12% koji su bili liječeni kanagliflozinom u monoterapiji zabilježeno je smanjenje početne vrijednosti HbA<sub>1c</sub> (bez prilagodbe za placebo) za -2,13% uz kanagliflozin od 100 mg odnosno -2,56% uz kanagliflozin od 300 mg.

### Kardiovaskularni ishodi u ispitivanjima iz programa CANVAS

Učinak kanagliflozina na kardiovaskularne događaje u odraslih bolesnika s dijabetesom tipa 2 koji su imali potvrđenu kardiovaskularnu (KV) bolest ili rizik od KVB-a (dva ili više faktora KV rizika) ocjenjivao se u programu ispitivanja CANVAS (analiza objedinjenih podataka iz ispitivanja CANVAS i CANVAS-R). To su bila multicentrična, multinacionalna, randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja s paralelnim skupinama, koja su imala slične uključne i isključne kriterije te slične populacije bolesnika. U programu CANVAS uspoređivao se rizik od velikog kardiovaskularnog štetnog događaja (engl. *Major Adverse Cardiovascular Event*, MACE), koji se definirao kao kompozitni događaj smrti zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda i moždanog udara bez smrtnog ishoda, kod primjene kanagliflozina i placeba uz osnovne standardne terapije za dijabetes i aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest.

U ispitivanju CANVAS ispitanici su bili randomizirani u omjeru 1:1:1 za primanje kanagliflozina od 100 mg, kanagliflozina od 300 mg ili placeba u odgovarajućem obliku. U ispitivanju CANVAS-R ispitanici su bili randomizirani u omjeru 1:1 za primanje kanagliflozina od 100 mg ili placeba u odgovarajućem obliku, uz dopuštenu titraciju doze do 300 mg (ovisno o podnošljivosti i glikemijskim potrebama) nakon 13. tjedna. Istodobno primijenjeni antidijabetici i lijekovi za ateroskleroza mogli su se prilagoditi u skladu sa standardnim liječenjem za te bolesti.

Liječena su ukupno 10 134 bolesnika (4327 u sklopu ispitivanja CANVAS i 5807 u sklopu ispitivanja CANVAS-R; ukupno 4344 bolesnika randomizirana su za placebo, a njih 5790 za kanagliflozin), koja su bila izložena lijeku tijekom srednjeg razdoblja od 149 tjedana (223 tjedna u ispitivanju CANVAS i 94 tjedna u ispitivanju CANVAS-R). Podaci o vitalnom statusu prikupljeni su u 99,6% ispitanika iz oba ispitivanja. Srednja vrijednost dobi iznosila je 63 godine, a 64% ispitanika bili su muškarci. Šezdeset i šest posto ispitanika imalo je dijagnozu kardiovaskularne bolesti u anamnezi, pri čemu je 56% njih u anamnezi imalo koronarnu bolest, 19% cerebrovaskularnu bolest, 21% perifernu vaskularnu bolest, a 14% zatajenje srca.

Srednja vrijednost HbA<sub>1c</sub> na početku ispitivanja iznosila je 8,2%, a srednja vrijednost trajanja dijabetesa 13,5 godina.

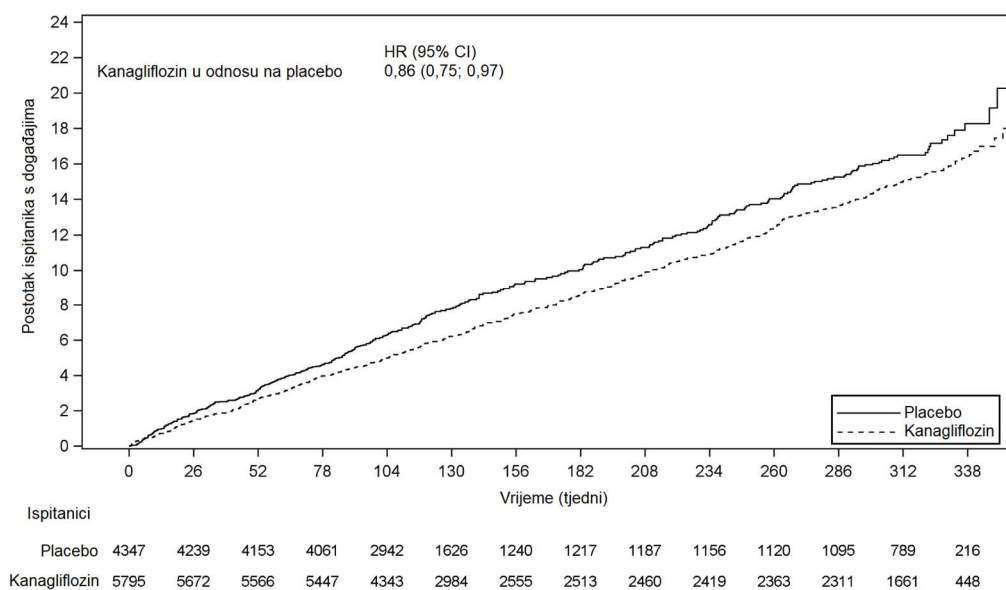
Na početku je ispitivanja bubrežna funkcija bila normalna ili blago oštećena u 80% bolesnika, a umjereno oštećena u njih 20% (srednja vrijednost eGFR: 77 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Na početku ispitivanja bolesnici su primali jedan ili više antidijabetika, uključujući metformin (77%), inzulin (50%) i sulfonilureju (43%).

Primarna mjera ishoda u programu CANVAS bila je vrijeme do prvog nastupa MACE događaja. Sekundarne mjere ishoda u sklopu sekvencijskog uvjetnog testiranja hipoteze bile su smrt zbog bilo kojeg uzroka i smrt zbog kardiovaskularnog uzroka.

Bolesnici u objedinjenim skupinama liječenima kanagliflozinom (analiza objedinjenih podataka za kanagliflozin od 100 mg, kanagliflozin od 300 mg i kanagliflozin titriran od 100 mg do 300 mg) imali su nižu stopu MACE događaja u usporedbi s placebo: 2,69 naspram 3,15 bolesnika na 100 bolesnik-godina (HR u analizi objedinjenih podataka: 0,86; 95% CI [0,75; 0,97]).

Na temelju Kaplan-Meierove krivulje za prvi nastup MACE događaja, koja je prikazana u nastavku, smanjenje stope MACE događaja u skupini koja je primala kanagliflozin opaženo je već u 26. tjednu te se održalo tijekom cijelog ostatka ispitivanja (vidjeti Sliku 1).

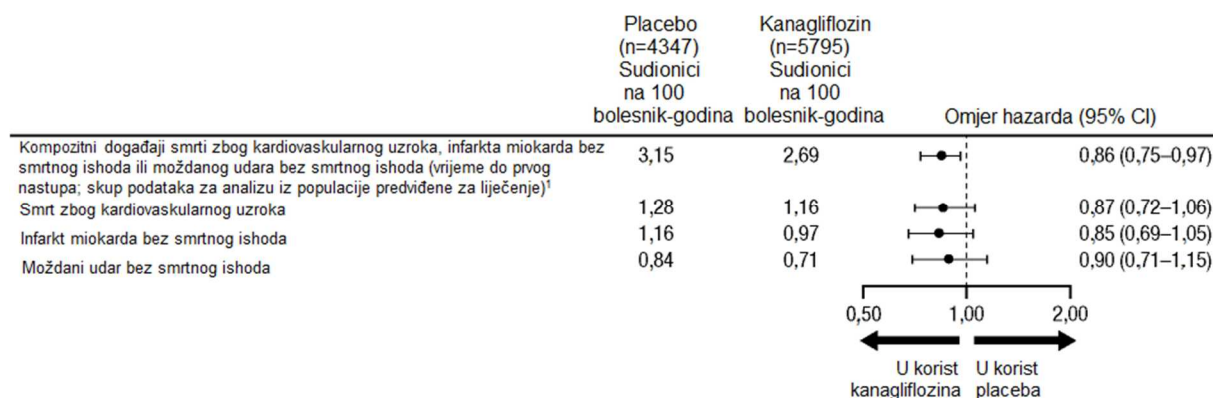
**Slika 1: Vrijeme do prvog nastupa MACE događaja**



U 2011 bolesnika eGFR je iznosio između 30 i < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Rezultati za MACE događaje u toj podskupini bolesnika bili su u skladu s ukupnim rezultatima.

Svaki je pojedinačna sastavnica MACE događaja pozitivno pridonijela ukupnoj kompozitnoj mjeri ishoda, što je prikazano na Slici 2. Rezultati opaženi kod primjene kanagliflozina u dozama od 100 mg i 300 mg bili su u skladu s rezultatima u skupinama koje su primale kombiniranu dozu.

**Slika 2: Utjecaj liječenja za primarnu kompozitnu mjeru ishoda i njezine pojedinačne sastavnice**



<sup>1</sup> P-vrijednost za superiornost (dvostrana) = 0,0158.

### Smrt zbog bilo kojeg uzroka u ispitivanjima iz programa CANVAS

U objedinjenoj skupini bolesnika koji su primali kanagliflozin, omjer hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) za smrt zbog bilo kojeg uzroka u odnosu na placebo iznosio je 0,87 (95% CI: 0,74; 1,01).

### Zatajenje srca koje zahtijeva hospitalizaciju u ispitivanjima iz programa CANVAS

Kanagliflozin je smanjio rizik od zatajenja srca koje zahtijeva hospitalizaciju u usporedbi s placebom (HR: 0.67; 95% CI [0,52; 0,87]).

### Bubrežne mjere ishoda u ispitivanjima iz programa CANVAS

Za vrijeme do prvog ocijenjenog nefropatskog događaja (udvostručavanje serumskog kreatinina, potreba za bubrežnom nadomjesnom terapijom i smrt zbog zatajenja bubrega), HR je bio 0,53 (95% CI: 0,33, 0,84) za kanagliflozin (0,15 događaja na 100 bolesnik-godina) naspram placeba (0,28 događaja na 100 bolesnik-godina). Dodatno, kanagliflozin je smanjio progresiju albuminurije, iznosila je 25,8% za kanagliflozin naspram 29,2% za placebo (HR: 0,73; 95% CI: 0,67, 0,79) u bolesnika s normo- ili mikro-albuminurijom na početku ispitivanja.

### Bubrežni ishodi u ispitivanju CREDENCE

U ispitivanju CREDENCE (*Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation Trial*) ocjenjivao se učinak kanagliflozina u dozi od 100 mg na bubrežne događaje u odraslih bolesnika s dijabetesom tipa 2 i dijabetičkom bubrežnom bolešću koji su imali procijenjenu brzinu glomerularne filtracije (eGFR) od 30 do < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i albuminuriju (> 300 do 5000 mg/g kreatinina). Ispitivanje CREDENCE bilo je multicentrično, multinacionalno, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano i događajima vođeno ispitivanje s paralelnim skupinama. U ispitivanju CREDENCE uspoređivao se rizik od nastupa dijabetičke bubrežne bolesti, koja se definirala kao kompozitni ishod koji uključuje završni stadij bubrežne bolesti, udvostručenje vrijednosti kreatinina u serumu i smrt zbog bubrežnog ili kardiovaskularnog uzroka, između bolesnika liječenih kanagliflozinom u dozi od 100 mg i onih koji su primali placebo kao dodatak osnovnoj standardnoj terapiji za dijabetičku bubrežnu bolest, uključujući inhibitore angiotenzin-konvertirajućeg enzima (engl. *angiotensin-converting enzyme*, ACE) ili blokatore angiotenzinskih receptora (engl. *angiotensin receptor blocker*, ARB). U ovom se ispitivanju nije ispitivao kanagliflozin u dozi od 300 mg.

U ispitivanju CREDENCE ispitanici su bili randomizirani u omjeru 1:1 za primanje kanagliflozina u dozi od 100 mg ili placeba te stratificirani prema vrijednosti eGFR pri probiru (30 do < 45, 45 do < 60 odnosno 60 do < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Liječenje kanagliflozinom u dozi od 100 mg nastavilo se sve do uvođenja dijalize ili presađivanja bubrega.

U sklopu ispitivanja liječeno je ukupno 4397 ispitanika, a srednja vrijednost izloženosti lijeku iznosila je 115 tjedana. Srednja dob iznosila je 63 godine, a 66% ispitanika bili su muškarci.

Na početku je ispitivanja srednja vrijednost HbA<sub>1c</sub> iznosila 8,3%, a medijan omjera albumina i kreatinina u mokraći 927 mg/g. Najčešći antihiperglikemijski lijekovi koji su se primjenjivali na početku ispitivanja bili su inzulin (65,5%), bigvanidi (57,8%) i sulfonilureje (28,8%). Gotovo su svi ispitanici (99,9%) u trenutku randomizacije primali ACE inhibitor ili ARB. Približno 92% ispitanika je na početku ispitivanja primalo kardiovaskularnu terapiju (ne uključujući ACE inhibitore/ARB), pri čemu ih je približno 60% uzimalo antitrombotike (uključujući acetilsalicilatnu kiselinu), a 69% statine.

Srednja početna vrijednost eGFR iznosila je 56,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> te je približno 60% populacije imalo početni eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Udio ispitanika koji su prethodno imali kardiovaskularnu (KV) bolest iznosio je 50,4%; njih 14,8% u anamnezi je imalo zatajenje srca.

Primarna kompozitna mjera ishoda u ispitivanju CREDENCE bilo je vrijeme do prvog nastupa završnog stadija bubrežne bolesti (koji se definirao kao eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, uvođenje kronične

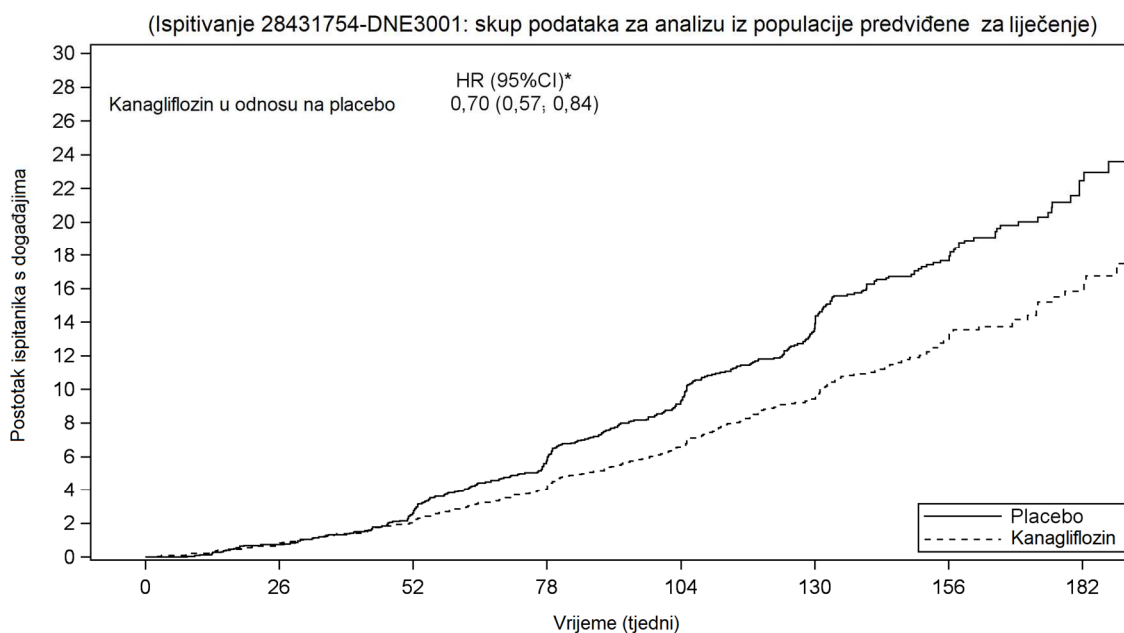
dijalize ili presađivanje bubrega), udvostručenja vrijednosti kreatinina u serumu i smrti zbog bubrežnog ili KV uzroka.

Kanagliflozin u dozi od 100 mg značajno je smanjio rizik od prvog nastupa primarne kompozitne mjere ishoda, koja je uključivala završni stadij bubrežne bolesti, udvostručenje vrijednosti kreatinina u serumu i smrt zbog bubrežnog ili KV uzroka [ $p < 0,0001$ ; HR: 0,70; 95% CI: 0,57; 0,84] (vidjeti Sliku 4). Učinak liječenja bio je dosljedan u svim podskupinama, uključujući sve tri skupine stratificirane prema vrijednosti eGFR te ispitanike s KV bolešću u anamnezi i one bez takve anamneze.

Prema Kaplan-Meierovoj krivulji vremena do prvog nastupa primarne kompozitne mjere ishoda, koja je prikazana u nastavku, učinak liječenja kanagliflozinom u dozi od 100 mg bio je primjetan od 52. tjedna i održao se sve do kraja ispitivanja (vidjeti Sliku 3).

Kanagliflozin u dozi od 100 mg značajno je smanjio rizik od sekundarnih kardiovaskularnih mjera ishoda, kako je prikazano na Slici 4.

**Slika 3: CREDENCE: Vrijeme do prvog nastupa primarne kompozitne mjere ishoda**

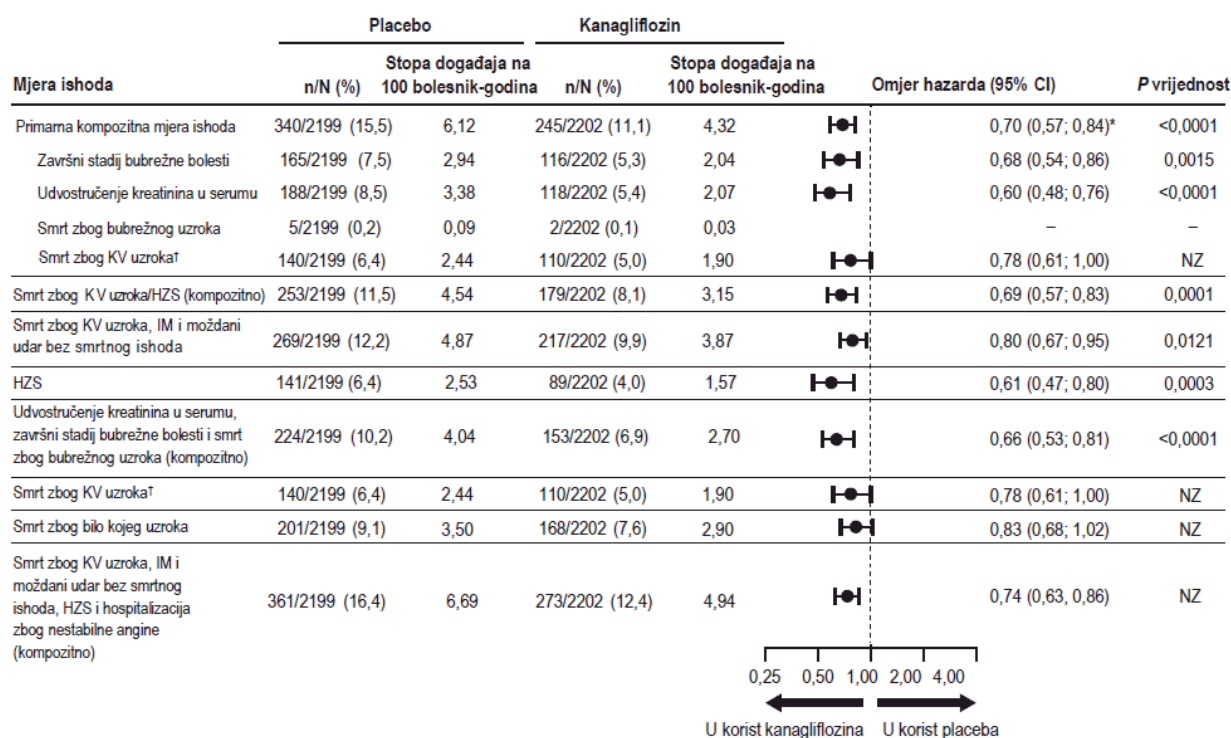


Ispitanici pod rizikom

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

\* 95% RCI (ponovljeni interval pouzdanosti) za primarnu mjeru ishoda, uz stopu pogreške tipa I za testiranje višestrukih hipoteza (engl. *family-wise type I error*) kontroliranu uz 2-stranu razinu značajnosti od 0,05.

**Slika 4: Učinak liječenja na primarnu kompozitnu mjeru ishoda i njezine pojedinačne sastavnice te sekundarne mjere ishoda**



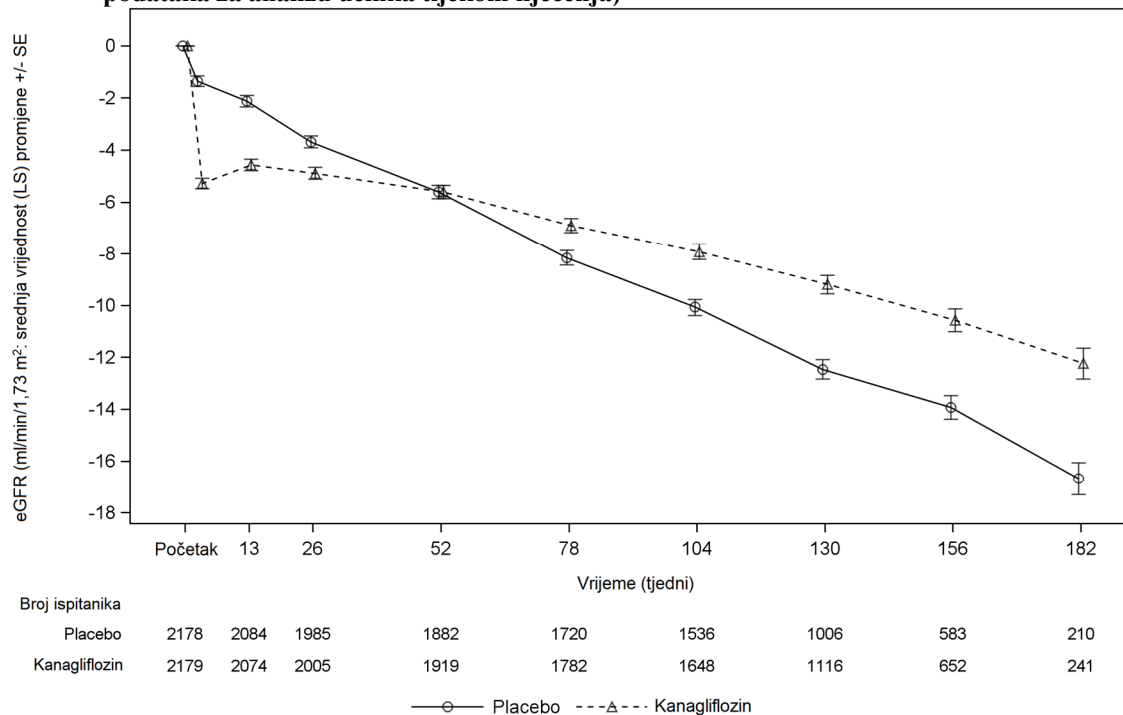
CI, interval pouzdanosti; KV, kardiovaskularan; NZ, nije značajno; HZS, hospitalizacija zbog zatajivanja srca; IM, infarkt miokarda.

\*95% RCI (ponovljeni interval pouzdanosti) za primarnu mjeru ishoda uz stopu pogreške tipa I za testiranje višestrukih hipoteza kontroliranu uz 2-stranu razinu značajnosti od 0,05. Testiranje primarnih i sekundarnih mjera ishoda za djelotvornost provodilo se primjenom 2-strane alfa pogreške od 0,022 odnosno 0,038.

†Smrt zbog KV uzroka navedena je i kao sastavnica primarne kompozitne mjere ishoda i kao sekundarna mjera ishoda koja je podvrgnuta formalnom ispitivanju hipoteze.

Kao što je prikazano na Slici 5, eGFR je u skupini koja je primala placebo pokazao progresivan linearan pad tijekom vremena, dok je u skupini liječenoj kanagliflozinom došlo do akutnog pada u 3. tjednu, nakon kojega je uslijedilo blaže opadanje tijekom vremena. Srednja vrijednost smanjenja razine eGFR nakon 52. tjedna izračunata metodom najmanjih kvadrata (engl. *least squares*, LS) bila je manja u skupini liječenoj kanagliflozinom nego u onoj koja je primala placebo, a taj se terapijski učinak održao sve do kraja liječenja.

**Figure 5: Srednja vrijednost (LS) promjene početne vrijednosti eGFR tijekom vremena (skup podataka za analizu učinka tijekom liječenja)**



SE (engl. *standard error*), standardna pogreška.

U ispitivanju CREDENCE stopa incidencije bubrežnih štetnih događaja bila je niža u skupini liječenoj kanagliflozinom u dozi od 100 mg nego u onoj koja je primala placebo (5,71 naspram 7,91 događaja na 100 bolesnik-godina uz kanagliflozin u dozi od 100 mg odnosno placebo).

### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja kanagliflozina u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u dijabetesu tipa 2 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika kanagliflozina je u osnovi slična u zdravih ispitanika i u bolesnika s dijabetesom tipa 2. Nakon primjene jedne oralne doze od 100 mg i 300 mg, u zdravih ispitanika, kanagliflozin se brzo apsorbira, uz pojavu vršnih koncentracija (medijan  $T_{max}$ ) 1 sat do 2 sata nakon uzimanja doze.  $C_{max}$  i AUC kanagliflozina u plazmi povisili su se proporcionalno dozi od 50 mg do 300 mg. Prividno završno poluvrijeme ( $t_{1/2}$ ) (izraženo kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija) bilo je  $10,6 \pm 2,13$  sati i  $13,1 \pm 3,28$  sati za dozu od 100 mg odnosno od 300 mg. Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je nakon 4 dana do 5 dana pri doziranju od jedanput na dan sa 100 mg do 300 mg kanagliflozina. Kanagliflozin ne pokazuje farmakokinetiku ovisnu o vremenu, te se akumulirao u plazmi do 36% nakon višekratnih doza od 100 mg i 300 mg.

### Apsorpcija

Srednja vrijednost apsolutne bioraspodivnosti kanagliflozina uzetog peroralno približno je 65%. Istovremena primjena obroka s visokim udjelom masti s kanagliflozinom nije imala učinak na farmakokinetiku kanagliflozina; stoga se Invokana može uzeti s ili bez hrane. Međutim, na temelju potencijala za smanjenje postprandijalne glukoze zbog odgođene apsorpcije crijevne glukoze, Invokana se preporučuje uzeti prije prvog obroka u danu (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

## Distribucija

Srednja vrijednost volumena distribucije kanagliflozina u stanju dinamičke ravnoteže nakon jedne intravenske infuzije u zdravih ispitanika bila je 83,5 litara, što ukazuje na opsežnu distribuciju u tkiva. Kanagliflozin se opsežno veže na proteine u plazmi (99%), uglavnom na albumin. Vežanje na proteine je neovisno o koncentraciji kanagliflozina u plazmi. Vežanje na proteine nije značajno promijenjeno u bolesnika s oštećenjem bubrega ili jetre.

## Biotransformacija

*O*-glukuronidacija je glavni metabolički put eliminacije za kanagliflozin, koji većinom prolazi glukuronidaciju putem UGT1A9 i UGT2B4 u dva neaktivna *O*-glukuronidna metabolita. Metabolizam kanagliflozina posredovan s CYP3A4 (oksidativni) u ljudi je minimalan (približno 7%).

U *in vitro* ispitivanjima, pri koncentracijama višim od terapijskih, kanagliflozin niti je inhibirao citokrome P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, ili CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, niti je inducirao CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4. *In vivo* nije zabilježen klinički značajan učinak na CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

## Eliminacija

Nakon primjene jedne oralne doze [<sup>14</sup>C]kanagliflozina u zdravih ispitanika, 41,5%; 7,0% i 3,2% primijenjene radioaktivne doze se ponovno našlo u stolici, kao hidroksilirani odnosno *O*-glukuronidni metabolit. Enterohepatička cirkulacija kanagliflozina bila je zanemariva.

Približno 33% primijenjene radioaktivne doze bilo je izlučeno u mokraći, uglavnom kao *O*-glukuronidni metaboliti (30,5%). Manje od 1% doze bilo je izlučeno u mokraći kao nepromijenjeni kanagliflozin. Bubrežni klirens kanagliflozina za doze od 100 mg i 300 mg bio je u rasponu od 1,30 ml/min do 1,55 ml/min.

Kanagliflozin je tvar niskog klirensa, uz srednju vrijednost sistemskog klirensa od približno 192 ml/min u zdravih ispitanika nakon intravenske primjene.

## Posebne populacije

### *Oštećenje bubrega*

Otvoreno ispitivanje jedna doze procijenilo je farmakokinetiku kanagliflozina od 200 mg u ispitanika s nejednakim stupnjem oštećenja bubrega (klasificirano pomoću CrCl temeljeno na Cockroft-Gaultovoj jednadžbi) u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Ispitivanje je uključilo 8 ispitanika s normalnom funkcijom bubrega (CrCl  $\geq$  80 ml/min), 8 ispitanika s blagim oštećenjem bubrega (CrCl 50 ml/min do  $<$  80 ml/min), 8 ispitanika s umjerenim oštećenjem bubrega (CrCl 30 ml/min do  $<$  50 ml/min), 8 ispitanika s teškim oštećenjem bubrega (CrCl  $<$  30 ml/min), kao i 8 ispitanika u završnom stadiju bubrežne bolesti.

$C_{max}$  kanagliflozina bio je umjereno povišen za 13%, 29% i 29% u bolesnika s blagim, umjerenim odnosno teškim zatajenjem bubrega, ali ne i u ispitanika na hemodijalizi. U usporedbi sa zdravim ispitanicima, AUC kanagliflozina u plazmi bio je povišen za približno 17%, 63% odnosno 50% u bolesnika s blagim, umjerenim odnosno teškim zatajenjem bubrega, ali bio je sličan za ispitanike u završnom stadiju bubrežne bolesti i zdrave ispitanike.

Kanagliflozin se zanemarivo uklanjao hemodijalizom.

### *Oštećenje jetre*

U odnosu na ispitanike s normalnom funkcijom jetre, geometrijske srednje vrijednosti omjera za  $C_{max}$  i AUC<sub>∞</sub> kanagliflozina bile su 107% odnosno 110%, u ispitanika s Child-Pugh stupnjem A (blago oštećenje jetre) i 96% odnosno 111%, u ispitanika s Child-Pugh stupnjem B (umjereno) oštećenje jetre nakon primjene pojedinačne doze kanagliflozina od 300 mg.

Ove razlike se ne smatraju klinički značajnima. Ne postoji kliničko iskustvo u bolesnika s Child-Pugh stadijem C (teško) oštećenja jetre.

#### *Stariji (≥ 65 godina starosti)*

Dob nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetiku kanagliflozina na temelju analize populacijske farmakokinetike (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8).

#### Pedijatrijska populacija

Pedijatrijsko ispitivanje faze 1, ispitalo je farmakokinetiku i farmakodinamiku kanagliflozina u djece i adolescenata s dijabetesom tipa 2 starosti ≥ 10 do < 18 godina. Zabilježeni farmakokinetički i farmakodinamički odgovori bili su u skladu s onim nađenim u odraslih ispitanika.

#### Druge posebne populacije

##### Farmakogenetika

I UGT1A9 i UGT2B4 podložni su genskom polimorfizmu. Analizom objedinjenih kliničkih podataka, bila uočena povišenja kanagliflozin AUC-a od 26% u UGT1A9\*1/\*3 nositelja i u 18% UGT2B4\*2/\*2 nositelja. Ne očekuje se da će ova povišenja izloženosti kanagliflozinu biti klinički značajna. Homozigotno svojstvo (UGT1A9\*3/\*3, učestalost < 0,1%) je vjerojatno više izraženo, ali nije bilo istraženo.

Rasa/etnička pripadnost ili indeks tjelesne mase nisu imali značajan klinički učinak na farmakokinetiku kanagliflozina temeljenu na analizi populacijske farmakokinetike.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponavljane doze i genotoksičnosti.

Kanagliflozin nije pokazao učinak na plodnost i rani embrionalni razvoj u štakora pri ekspozicijama 19 puta maksimalno dozvoljenih doza u ljudi (MRHD od engl. *maximum recommended human dose*).

U embrio-fetalnim razvojnim ispitivanjima u štakora, uočene su zakašnjele osifikacije metatarzalnih kostiju pri sistemskim izloženostima koja su bila 73 puta i 19 puta viša u odnosu na kliničke izloženosti pri dozama od 100 mg i 300 mg. Nije poznato mogu li se zakašnjele osifikacije pripisati učincima kanagliflozina na homeostazu kalcija koja je primijećena u odraslih štakora. Za kombinaciju kanagliflozina i metformina također su primijećene zakašnjele osifikacije koje su bile više izražene nego za sam metformin pri izloženostima kanagliflozinu 43 puta i 12 puta višim od kliničkih izloženosti pri dozama od 100 mg i 300 mg.

U pre- i postnatalnom razvojnom ispitivanju, kanagliflozin primijenjen ženka štakora od gestacijskog dana 6 do dana dojenja 20 rezultiralo je smanjenim tjelesnim težinama i muške i ženske mladunčadi pri toksičnim dozama za majku > 30 mg/kg/dan (izloženosti ≥ 5,9 puta izloženosti kanagliflozinu u ljudi pri MHRD). Toksičnost koja se odnosi na majku bila je ograničena na smanjeno dobivanje na tjelesnoj težini.

Ispitivanje u mladunčadi štakora kojima je kanagliflozin primijenjen od dana 1 do dana 90 postnatalno, nije pokazalo povećanu osjetljivost u usporedbi s učincima koji su uočeni u odraslih štakora. Međutim, dilatacija bubrežne nakapnice primijećena je na razinama izloženosti pri kojoj nema uočljivih učinaka (NOEL od engl. *No Observed Effect Level*) pri izloženostima 2,4 puta i 0,6 puta kliničke izloženosti pri dozama od 100 mg odnosno 300 mg, te se nije u potpunosti povratila tijekom otprilike 1-mjesečnog razdoblja oporavka. Trajni bubrežni nalazi u mladunčadi štakora najvjerojatnije se mogu pripisati smanjenoj sposobnosti bubrega u razvoju štakora koji bi mogao podnijeti kanagliflozinom izazvan porast volumena mokraće, budući da funkcionalno sazrijevanje bubrega u štakora traje tijekom 6 tjedna starosti.

Kanagliflozin nije povisio incidenciju tumora u mužjaka i ženki miševa u 2-godišnjem ispitivanju pri dozama od 10, 30, i 100 mg/kg. Najviša doza od 100 mg/kg pružila je i do 14 puta kliničke doze od 300 mg na temelju izloženosti AUC. Kanagliflozin je povisio incidenciju tumora Leydigovih stanica testisa u mužjaka štakora pri svim ispitanim dozama (10, 30 i 100 mg/kg); najniža doza od 10 mg/kg je približno 1,5 puta kliničke doze od 300 mg na temelju izloženosti AUC. Više doze kanagliflozina (100 mg/kg) u mužjaka i ženki štakora povisile su incidenciju feokromocitoma i bubrežnih tubularnih tumora. Temeljeno na izloženosti AUC, NOEL od 30 mg/kg/ dan za feokromocitome i bubrežne tubularne tumore je približno 4,5 puta izloženosti pri dnevnoj kliničkoj dozi od 300 mg. Na temelju nekliničkih i kliničkih mehanističkih ispitivanja, tumori Leydigovih stanica, tumori bubrežnih tubula i feokromocitomi se smatraju da su specifični za štakore. Čini se da su tumori bubrežnih tubula uzrokovani kanagliflozinom i feokromocitomi u štakora uzrokovani malapsorpcijom ugljikohidrata kao posljedicom inhibitornog djelovanja kanagliflozina na crijevni SGLT1 u crijevima štakora; mehanistička klinička ispitivanja nisu pokazala malapsorpciju ugljikohidrata u ljudi pri dozama kanagliflozina do 2-puta maksimalne preporučene kliničke doze. Tumori Leydigovih stanica povezani su s povišenjem luteinizirajućeg hormona (LH), koji je poznat mehanizam nastajanja tumora Leydigovih stanica u štakora. U 12-tjednom kliničkom ispitivanju, nestimulirani LH nije se povisio u muških bolesnika liječenih kanagliflozinom.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

laktoza  
celuloza, mikrokristalična  
hidroksipropilceluloza  
karmelozanatrij, umrežena  
magnezijev stearat

#### Film-ovojnica

##### Invokana 100 mg filmom obložene tablete

poli(vinilni alkohol)  
titanijev dioksid (E171)  
makrogol 3350  
talk  
željezov oksid, žuti (E172)

##### Invokana 300 mg filmom obložene tablete

poli(vinilni alkohol)  
titanijev dioksid (E171)  
makrogol 3350  
talk

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Polivinilklorid/aluminij (PVC/Al) perforirani blister s jediničnim dozama.  
Veličine pakiranja od 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 i 100 x 1 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

#### Invokana 100 mg filmom obložene tablete

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

#### Invokana 300 mg filmom obložene tablete

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

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 15. studenog 2013.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 26. srpnja 2018.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Janssen-Cilag S.p.A.  
Via C. Janssen  
Borgo San Michele  
04100 Latina  
Italija

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), a koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Invokana 100 mg filmom obložene tablete  
Invokana 300 mg filmom obložene tablete  
kanagliflozin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži kanagliflozin hemihidrat, što odgovara 100 mg kanagliflozina.  
Jedna tableta sadrži kanagliflozin hemihidrat, što odgovara 300 mg kanagliflozina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Laktoza.  
Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta.  
10 x 1 filmom obložena tableta  
30 x 1 filmom obložena tableta  
90 x 1 filmom obložena tableta  
100 x 1 filmom obložena tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/13/884/001 (100 mg – 10x1 filmom obloženih tableta)  
EU/1/13/884/002 (100 mg – 30x1 filmom obloženih tableta)  
EU/1/13/884/003 (100 mg – 90x1 filmom obloženih tableta)  
EU/1/13/884/004 (100 mg – 100x1 filmom obloženih tableta)  
EU/1/13/884/005 (300 mg – 10x1 filmom obloženih tableta)  
EU/1/13/884/006 (300 mg – 30x1 filmom obloženih tableta)  
EU/1/13/884/007 (300 mg – 90x1 filmom obloženih tableta)  
EU/1/13/884/008 (300 mg – 100x1 filmom obloženih tableta)

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

invokana 100 mg  
invokana 300 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTERI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Invokana 100 mg tablete  
Invokana 300 mg tablete  
kanagliflozin

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

**Invokana 100 mg filmom obložene tablete**

**Invokana 300 mg filmom obložene tablete**

kanagliflozin

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Invokana i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Invokana
3. Kako uzimati lijek Invokana
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Invokana
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### 1. Što je Invokana i za što se koristi

Invokana sadrži djelatnu tvar kanagliflozin koja pripada skupini lijekova koji se nazivaju „lijekovi za snižavanje šećera u krvi.“

Invokana se koristi:

- za liječenje šećerne bolesti tipa 2 u odraslih bolesnika

Ovaj lijek djeluje tako da povećava količinu šećera koji se mokraćom uklanja iz Vašeg tijela. To smanjuje količinu šećera u Vašoj krvi i može pomoći spriječiti razvoj srčane bolesti u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2. Također pomaže usporiti pogoršanje bubrežne funkcije u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 mehanizmom u pozadini učinka snižavanja glukoze u krvi.

Invokana se može uzimati sama ili zajedno s drugim lijekovima koje možete uzimati za liječenje šećerne bolesti tipa 2 (poput metformina, inzulina, DPP-4 inhibitora [poput sitagliptina, saksagliptina, ili linagliptina], sulfonilureje [poput glimepirida ili glipizida], ili pioglitazona) koji snižavaju razinu šećera u krvi. Možda već uzimate jedan ili više od tih lijekova za liječenje šećerne bolesti tipa 2.

Također je važno da slijedite preporuke o dijeti ili vježbanju koje Vam je dao liječnik ili medicinska sestra.

### Što je šećerna bolest tipa 2?

Šećerna bolest tipa 2 je stanje u kojem Vaše tijelo ne stvara dovoljno inzulina, a stvoreni inzulin ne djeluje kako bi trebao. Vaše tijelo također može stvarati previše šećera. Kad se to dogodi, šećer (glukoza) se nakuplja u krvi. To može dovesti do ozbiljnih zdravstvenih stanja kao što su bolesti srca, bubrega, sljepoća i amputacija.

### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Invokana

#### Nemojte uzimati lijek Invokana

- ako ste alergični na kanagliflozin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

## **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek Invokana, te tijekom liječenja:

- vezano uz to što možete poduzeti radi sprječavanja dehidracije (pogledajte dio 4 za znakove dehidracije)
- ako imate šećernu bolest tipa 1 jer se Invokana ne smije uzimati za liječenje ovog stanja.
- ako iskusite nagli gubitak tjelesne težine, osjećaj mučnine ili povraćanje, bol u trbuhu, prekomjernu žeđ, ubrzano i duboko disanje, smetenost, neuobičajenu pospanost ili umor, zadah slatkog mirisa, slatki ili metalni okus u ustima ili drugačiji miris mokraće ili znoja, odmah razgovarajte sa svojim liječnikom ili odmah otidite u najbližu bolnicu. Ovi simptomi mogu biti znak „dijabetičke ketoacidoze“ – rijetkog ali ozbiljnog, ponekad i po život opasnog problema koji se može javiti uz šećernu bolest zbog povišenih razina „ketonskih tijela“ u mokraći ili krvi, što je vidljivo u nalazima pretraga. Rizik od razvoja dijabetičke ketoacidoze može biti povećan kod produljenog gladovanja, prekomjerne konzumacije alkohola, dehidracije, iznenadnog smanjenja doze inzulina ili povećane potrebe za inzulinom zbog velikog kirurškog zahvata ili ozbiljne bolesti.
- ako imate dijabetičku ketoacidozu (komplikacija šećerne bolesti s visokim šećerom u krvi, brzim gubitkom tjelesne težine, mučninom ili povraćanjem). Invokana se ne smije uzimati za liječenje ovog stanja.
- ako imate teške probleme s bubrežima ili ste na dijalizi.
- ako imate teške probleme s jetrom.
- ako ste ikada imali ozbiljnu bolest srca ili ako ste ikada imali moždani udar.
- ako uzimate lijekove za snižavanje krvnog tlaka (antihipertenzivni lijekovi) ili ste ikada imali nizak krvni tlak (hipotenziju). Više informacija možete pronaći niže, u dijelu „Drugi lijekovi i Invokana“.
- ako ste bili podvrgnuti amputaciji donjih udova
- važno je da redovito provjeravate svoja stopala, te da se držite bilo kojeg drugog savjeta vezanog uz njegu stopala i primjerenu hidrataciju kojeg ste dobili od svog zdravstvenog radnika. Trebali biste odmah obavijestiti svog liječnika ako primijetite bilo kakve rane ili promjene boje ili ako Vaša stopala postanu osjetljiva ili bolna. Neka ispitivanja upućuju na to da je uzimanje kanagliflozina moglo pridonijeti riziku amputacije donjih udova (većinom amputacije nožnog prsta i amputacije srednjeg dijela stopala).
- Odmah se obratite svom liječniku ako uočite kombinaciju simptoma boli, osjetljivosti (na dodir), crvenila ili oticanja genitalija ili područja između genitalija i anusa s vrućicom ili općim lošim osjećanjem. Ti simptomi mogu biti znak rijetke, no ozbiljne ili čak po život opasne infekcije koja se naziva nekrotizirajući fasciitis perineuma ili Fournierova gangrena koja uništava potkožno tkivo. Fournierovu gangrenu potrebno je odmah liječiti.
- ako imate znakove gljivične spolne infekcije poput iritacije, svrbeži, neuobičajenog iscjotka ili neugodnog mirisa.
- ako imate ozbiljnu infekciju bubrega ili mokraćnog sustava s vrućicom. Vaš liječnik će možda zatražiti prekid uzimanja lijeka Invokana dok se ne oporavite.

Ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas (ili ako niste sigurni), razgovarajte sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom prije uzimanja ovog lijeka.

## **Funkcija bubrega**

Funkcija Vaših bubrega bit će provjeravana krvnim pretragama prije početka uzimanja i dok uzimate ovaj lijek.

## **Glukoza u mokraći**

Radi načina na koji ovaj lijek djeluje, Vaša će mokraća dati pozitivan rezultat na šećere (glukozu) za vrijeme uzimanja ovog lijeka.

## **Djeca i adolescenti**

Primjena lijeka Invokana se ne preporučuje u djece i adolescenata ispod 18 godina.

### **Drugi lijekovi i Invokana**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To je zbog toga jer ovaj lijek može imati utjecaj na djelovanje drugih lijekova. Također, neki drugi lijekovi mogu imati utjecaj na djelovanje ovog lijeka.

Posebno, recite svom liječniku ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- druge antidijabetike – ili inzulin ili sulfonilureju (poput glimepirida ili glipizida) – liječnik će Vam možda htjeti sniziti dozu, kako bi se izbjeglo da Vaša razina šećera u krvi ne postane preniska (hipoglikemija)
- lijekove koji se koriste za smanjenje krvnog tlaka (antihipertenzivi), uključujući diuretike (lijekove koji se uzimaju za uklanjanje prekomjerne vode iz tijela, također poznate kao tablete za izlučivanje vode) budući da oni smanjuju krvni tlak na način da uklanjaju prekomjernu vodu iz tijela. Mogući znakovi prevelikog gubitka tjelesne tekućine navedeni su u dijelu 4.
- gospinu travu (biljni lijek za liječenje depresije)
- karbamazepin, fenitoin ili fenobarbital (lijekovi koji se uzimaju za kontrolu napadaja)
- efavirenz ili ritonavir (lijek koji se uzima za liječenje HIV infekcije)
- rifampicin (antibiotik koji se uzima za liječenje tuberkuloze)
- kolestiramin (lijek koji se uzima za smanjenje razine kolesterola u krvi). Pogledajte dio 3, „Uzimanje ovog lijeka”.
- digoksin ili digitoksin (lijekovi koji se uzimaju za određene probleme sa srcem). Možda će se morati provjeriti razina digoksina ili digitoksina u krvi ako se ti lijekovi uzimaju s lijekom Invokana.
- dabigatran (lijek za razrjeđivanje krvi koji smanjuje rizik za formiranje krvnog ugruška).

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ili nastavite uzimati ovaj lijek. Invokana se ne smije uzimati tijekom trudnoće. Razgovarajte sa svojim liječnikom o najboljem načinu za prekid uzimanja lijeka Invokana i o kontroli šećera u krvi čim saznate da ste trudni.

Ne smijete uzimati ovaj lijek ako dojite. Razgovarajte sa svojim liječnikom o tome hoćete li prestati uzimati ovaj lijek ili ćete prestati dojiti.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Invokana ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima, biciklom i upotrebe alata ili strojeva. Međutim, prijavljene su omaglica i ošamućenost, koji mogu imati utjecaja na Vašu sposobnost upravljanja vozilima, biciklom i upotrebe alata ili strojeva.

Uzimanje lijeka Invokana s drugim lijekovima za šećernu bolest koji se zovu sulfonilureje (poput glimepirida ili glipizida) ili inzulinom može povećati rizik za pojavu niskog šećera u krvi (hipoglikemija). Znakovi uključuju zamagljen vid, trnce usana, drhtanje, znojenje, bljedoću, promjene raspoloženja, osjećaj tjeskobe ili smetenosti. Ovo može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima, biciklom ili sposobnost upotrebe bilo kakvih alata i strojeva. Ako Vam se pojavi bilo koji znak niskog šećera u krvi, obratite se svom liječniku što je prije moguće.

### **Invokana sadrži laktozu**

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

### **Invokana sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

### 3. Kako uzimati lijek Invokana

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

#### Koliko uzeti

- Početna doza lijeka Invokana je jedna tableta od 100 mg svaki dan. Vaš će liječnik odlučiti o tome hoće li Vam povisiti dozu na 300 mg.
- Liječnik Vam može ograničiti dozu na 100 mg, ako imate problema s bubrezima.
- Liječnik će propisati odgovarajuću jačinu primjerenu Vama.

#### Uzimanje ovog lijeka

- Progutajte tabletu cijelu s vodom.
- Tableturu možete uzeti sa ili bez hrane. Najbolje je uzeti tableturu prije prvog obroka u danu.
- Nastojte tablete uzeti svaki dan u isto vrijeme. Ovo će Vam pomoći da se sjetite uzeti ih.
- Ako Vam je liječnik propisao kanagliflozin zajedno s bilo kojim od lijekova koji vežu žučnu kiselinu, poput kolestiramina (lijekovi za snižavanje kolesterola), kanagliflozin morate uzeti najmanje 1 sat prije ili 4 sata do 6 sati nakon lijeka koji veže žučnu kiselinu.

Liječnik Vam može propisati lijek Invokana zajedno s drugim lijekom koji snižavaju šećer u krvi. Uvijek uzmite sve lijekove kako Vam je rekao liječnik, kako biste postigli najbolje rezultate za Vaše zdravlje.

#### Dijeta i tjeļovježba

Kako biste kontrolirali svoju šećernu bolest i dalje morate slijediti savjete o dijeti i tjeļovježbi koje ste dobili od svog liječnika, ljekarnika ili medicinske sestre. Posebno, ako ste u programu dijete za kontrolu tjeļesne težine prilagođene dijabetičkim bolesnicima, nastavite je slijediti za vrijeme uzimanja ovog lijeka.

#### Ako uzmete više lijeka Invokana nego što ste trebali

Ako uzmete više ovog lijeka nego što biste trebali, obratite se liječniku ili otiđite odmah u najbližu bolnicu.

#### Ako ste zaboravili uzeti lijek Invokana

- Ako ste zaboravili uzeti dozu, uzmite ju čim se sjetite. Međutim, ako je blizu vremena za sljedeću dozu, preskočite propuštenu dozu.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu (dvije doze u istom danu) kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

#### Ako prestanete uzimati lijek Invokana

Ako prestanete uzimati ovaj lijek, može Vam porasti razina šećera u krvi. Nemojte prestati uzimati ovaj lijek bez da prethodno niste razgovarali sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

### 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

**Prestanite uzimati lijek Invokana i obratite se liječniku ili odmah otidite u najbližu bolnicu ako imate bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava:**

**Teška alergijska reakcija (rijetko, mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)**

Mogući znakovi teške alergijske reakcije mogu uključivati:

- oticanje lica, usnica, usta, jezika ili grla što može dovesti do otežanog disanja ili gutanja.

**Dijabetička ketoacidoza (rijetko, može se javiti u do 1 na 1000 osoba)**

Ovo su znakovi dijabetičke ketoacidoze (također pogledajte dio 2):

- povišene razine „ketonskih tijela“ u mokraći ili krvi
- nagli gubitak tjelesne težine
- mučnina ili povraćanje
- bol u trbuhu
- prekomjerna žeđ
- ubrzano i duboko disanje
- smetenost
- neuobičajena pospanost ili umor
- zadah slatkog mirisa, slatki ili metalni okus u ustima ili drugačiji miris mokraće ili znoja.

Ovo se može javiti neovisno o razini šećera u krvi. Dijabetička ketoacidoza može se javljati češće kako se pogoršava bubrežna funkcija. Vaš liječnik može odlučiti privremeno ili trajno prekinuti Vaše liječenje lijekom Invokana.

**Dehidracija (manje često, može se javiti u do 1 na 100 osoba)**

- gubitak prevelike količine tjelesne tekućine (dehidracija). To se događa češće u starijih osoba (u dobi od 75 godina i starijih), u osoba s bubrežnim problemima i u osoba koje uzimaju tablete za izlučivanje vode (diuretike).

Mogući znakovi dehidracije su:

- osjećaj ošamućenosti ili omaglice
- nesvjestica ili osjećaj omaglice ili gubitak svijesti pri ustajanju
- vrlo suha ili ljepljiva usta, snažan osjećaj žeđi
- osjećaj jake slabosti ili umora
- oslabljeno ili odsutno mokrenje
- brzi otkucaji srca.

**Što je prije moguće recite svom liječniku ako imate bilo koju od sljedećih nuspojava:**

**Hipoglikemija (vrlo često, može se javiti u više od 1 na 10 osoba)**

- niske razine šećera u krvi (hipoglikemija) - kad se ovaj lijek uzima s inzulinom ili sulfonilurejom (poput glimepirida ili glipizida).

Mogući znakovi niskog šećera u krvi su:

- zamagljenje vida
- trnci usana
- drhtanje, znojenje, bljedoća
- promjene raspoloženja, osjećaj tjeskobe ili smetenosti.

Liječnik će Vam reći kako ćete liječiti nisku razinu šećera u krvi i što treba učiniti ako Vam se pojavi bilo koji od gore navedenih znakova.

**Infekcije mokraćnog sustava (česte, mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)**

- ovo su znakovi teške infekcije mokraćnog sustava:
  - vrućica i/ili zimica
  - osjećaj pečenja pri mokrenju (uriniranju)
  - bol u leđima ili slabinama.

Iako se krv u mokraći javlja manje često, ako je primijetite, odmah obavijestite liječnika.

### **Ostale nuspojave:**

#### **Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)**

- vaginalna gljivična infekcija.

#### **Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)**

- osip ili crvenilo muškog spolnog uda ili kože (gljivična infekcija)
- promjene vezane uz mokrenje (uključujući češće mokrenje, veću količinu mokraće, osjećaj potrebe za žurnim mokrenjem, potreba mokrenja noću)
- zatvor
- osjećaj žeđi
- mučnina
- krvne pretrage mogu pokazati promijenjenu u razini masnoća u krvi (kolesterol) i povišenje količine crvenih krvnih stanica u krvi (hematokrit).

#### **Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)**

- osip ili crvena koža – koji može biti praćen svrbežom i imati izbočine, curenjem tekućine ili mjehurićima.
- koprivnjača
- krvne pretrage mogu pokazati promjene povezane s bubrežnom funkcijom (povišen kreatinin ili urea) ili povišenim kalijem
- krvne pretrage mogu pokazati povišenje razine fosfata u Vašoj krvi
- prijelom kostiju
- zatajenje bubrega (većinom kao posljedica prevelikog gubitka tekućine iz Vašeg tijela)
- amputacije donjih udova (većinom nožnog prsta) naročito ako imate visoki rizik za bolesti srca
- fimozis – otežano prevlačenje kožice preko vrha penisa
- kožne reakcije nakon izlaganja sunčevom svjetlu.

#### **Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)**

- nekrotizirajući fasciitis perineuma ili Fournierova gangrena, ozbiljna infekcija mekog tkiva genitalija ili područja između genitalija i anusa.

### **Prijavljivanje nuspojave**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojave možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati lijek Invokana**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake „EXP“ / „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Invokana se ne smije upotrijebiti ako primijetite oštećenje na pakiranju ili ako su vidljivi znakovi otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Invokana sadrži

- Djelatna tvar je kanagliflozin.
  - Jedna tableta sadrži kanagliflozin hemihidrat, što odgovara 100 mg ili 300 mg kanagliflozina.
- Drugi sastojci su:
  - jezgra tablete: laktoza (pogledajte dio 2 'Invokana sadrži laktozu'); mikrokristalična celuloza, hidroksipropilceluloza, umrežena karmelozanatrij i magnezijev stearat
  - film ovojnica: poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid (E171), makrogol 3350 i talk. Tableta od 100 mg također sadrži željezov oksid, žuti (E172).

### Kako Invokana izgleda i sadržaj pakiranja

- Invokana 100 mg filmom obložene tablete (tablete) su žute, oblika poput kapsule, dužine 11 mm, s „CFZ“ na jednoj strani i „100“ na drugoj strani.
- Invokana 300 mg filmom obložene tablete (tablete) su bijele, oblika poput kapsule, dužine 17 mm, s „CFZ“ na jednoj strani i „300“ na drugoj strani.

Invokana je dostupna u PVC/aluminij perforiranim blisterima s jediničnim dozama. Veličine pakiranja su kutije s 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 ili 100 x 1 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

### Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### België/Belgique/Belgien

Mundipharma BV  
Tél/Tel: +32 15 45 11 80  
info@mundipharma.be

#### Lietuva

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

#### България

ТП Мундифарма Гезелшафт М.Б.Х.  
Тел.: +359 2 962 13 56  
mundipharma@mundipharma.bg

#### Luxembourg/Luxemburg

Mundipharma BV  
Tél/Tel: +32 15 45 11 80  
info@mundipharma.be

#### Česká republika

Mundipharma GesmbH. Austria - organizační složka ČR  
Tel: +420 222 318 221  
office@mundipharma.cz

#### Magyarország

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

**Danmark**

Mundipharma A/S  
Tlf: +45 45 17 48 00  
mundipharma@mundipharma.dk

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Mundipharma Pharmaceuticals, S.L.  
Tel: +34 91 3821870  
infomed@mundipharma.es

**France**

Janssen-Cilag  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Mundipharma Pharmaceuticals Limited  
Tel: +353 1 2063800

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**

Mundipharma Pharmaceuticals Srl  
Tel: +39 02 3182881  
infomedica@mundipharma.it

**Κύπρος**

Mundipharma Pharmaceuticals Ltd  
Τηλ: +357 22 815656  
Drug.Safety@mundipharma.com.cy

**Malta**

AM MANGION LTD.  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

Mundipharma Pharmaceuticals B.V.  
Tel: +31 33 450 82 70  
info@mundipharma.nl

**Norge**

Mundipharma AS  
Tlf: +47 67 51 89 00  
post@mundipharma.no

**Österreich**

Mundipharma Gesellschaft m.b.H.  
Tel: +43 1 523 25 05 -0  
office@mundipharma.at

**Polska**

Mundipharma Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 866 87 12  
biuro@mundipharma.pl

**Portugal**

Mundipharma Farmacêutica Lda  
Tel: +351 21 90 13 162  
Portugal.regulatory@mundipharma.pt

**România**

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

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

Mundipharma Ges.m.b.H.-o.z.  
Tel: +421 2 6381 1611  
mundipharma@mundipharma.sk

**Suomi/Finland**

Mundipharma Oy  
Puh/Tel: +358 9 8520 2065  
info@mundipharma.dk

**Sverige**

Mundipharma AB  
Tel: +46 31 773 75 30  
info@mundipharma.se

**Latvija**

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

**United Kingdom**

Napp Pharmaceuticals Limited,  
Tel: +44 1223 424444

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u {mjesec GGGG}.**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG IV.**

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA ODOBRENJA ZA  
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

## **Znanstveni zaključci**

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za kanagliflozin, kanagliflozin / metformin, znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

Temeljeno na dostupnim podacima o slučajevima infekcija mokraćnog sustava iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet, koja su dovela do prekida uzimanja liječenja kanagliflozinom u većini slučajeva iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet, PRAC smatra da je podatke o ovim nuspojavama, koje su već uvrštene u informacije o lijeku za lijekove koji sadrže kanagliflozin, kanagliflozin/metformin, potrebno izmijeniti na način da prikazuju podatke o prekidu liječenja.

CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

### **Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Na temelju znanstvenih zaključaka za kanagliflozin, kanagliflozin / metformin, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) kanagliflozin, kanagliflozin / metformin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.