

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Invokana 100 mg филмирани таблетки

Invokana 300 mg филмирани таблетки

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

### Invokana 100 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат (canagliflozin hemihydrate), съответстващ на 100 mg канаглифлозин (canagliflozin).

*Помощно(и) вещество(а) с известно действие*

Всяка таблетка съдържа 39,2 mg лактоза.

### Invokana 300 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат (canagliflozin hemihydrate), съответстващ на 300 mg канаглифлозин (canagliflozin).

*Помощно(и) вещество(а) с известно действие*

Всяка таблетка съдържа 117,78 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирана таблетка (таблетка)

### Invokana 100 mg филмирани таблетки

Таблетката е жълта, с форма на капсула, с приблизителна дължина 11 mm, с незабавно освобождаване и филмирана, маркирана със „CFZ“ от едната страна и със „100“ от другата.

### Invokana 300 mg филмирани таблетки

Таблетката е бяла, с форма на капсула, с приблизителна дължина 17 mm, с незабавно освобождаване и филмирана, маркирана със „CFZ“ от едната страна и с „300“ от другата.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Invokana е показан за лечение на възрастни с недостатъчно контролиран захарен диабет тип 2 като допълнение към диета и физически упражнения:

- като монотерапия, когато се счита, че употребата на метформин е неподходяща поради непоносимост или противопоказания;
- в допълнение към други лекарствени продукти за лечение на диабет.

За резултатите от проучванията по отношение на комбинацията от терапии, ефектите върху гликемичния контрол, сърдечносъдовите и бъбречните събития, както и за проучваните популации, вижте точки 4.4, 4.5 и 5.1.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

Препоръчителната начална доза канаглифлозин е 100 mg веднъж дневно. При пациенти, които понасят добре 100 mg канаглифлозин веднъж дневно, имат изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR)  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> или CrCl  $\geq 60$  ml/min и се нуждаят от строг гликемичен контрол, дозата може да бъде увеличена на 300 mg веднъж дневно (вж. точка 4.4). За препоръки относно корекцията на дозата според eGFR вижте таблица 1.

Трябва да се внимава, когато се увеличава дозата при пациенти  $\geq 75$ -годишна възраст, пациенти с установено сърдечносъдово заболяване, или други пациенти, при които първоначалната, предизвикана от канаглифлозин диуреза представлява риск (вж. точка 4.4). При пациенти с данни за хиповолемия се препоръчва коригиране на състоянието преди започване на лечение с канаглифлозин (вж. точка 4.4).

Когато канаглифлозин се използва като допълнителна терапия към инсулин или секретагога (напр. сулфанилурейни производни), може да се обмисли прилагане на по-ниска доза инсулин или секретагога за редуциране на риска от хипогликемия (вж. точки 4.5 и 4.8).

### Специални популации

#### *Старческа възраст ( $\geq 65$ години)*

Бъбречната функция и рискът от хиповолемия следва да се вземат под внимание (вж. точка 4.4).

#### *Бъбречно увреждане*

За лечение на диабетно бъбречно заболяване като допълнение към стандартните грижи (напр. ACE-инхибитори или ARB) трябва да се използва доза от 100 mg канаглифлозин веднъж дневно (вж. таблица 1). Тъй като ефикасността за гликемично понижаване на канаглифлозин е намалена при пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане и вероятно липсва при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане, ако е необходим допълнителен гликемичен контрол, трябва да се обмисли добавяне на други антихипергликемични средства. За препоръки относно корекцията на дозата според eGFR вижте таблица 1.

**Таблица 1: Препоръки относно корекцията на дозата<sup>a</sup>**

eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) или CrCl (ml/min)	Обща дневна доза на канаглифлозин
$\geq 60$	Започнете със 100 mg.  При пациентите, които понасят 100 mg и е необходим допълнителен гликемичен контрол, дозата може да бъде повишена до 300 mg.
от 30 до $< 60^b$	Използвайте 100 mg.
$< 30^{b, в}$	Продължете със 100 mg при пациенти, които вече приемат Invokana <sup>г</sup> .  Не трябва да се започва Invokana.

<sup>a</sup> Вижте точки 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2.

<sup>b</sup> Ако е необходим допълнителен гликемичен контрол, трябва да се обмисли добавянето на други антихипергликемични средства

<sup>в</sup> Със съотношение албумин/креатинин в урината  $> 300$  mg/g

<sup>г</sup> Продължете приложението до диализа или бъбречна трансплантация.

#### *Чернодробно увреждане*

При пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане не се налага корекция на дозата.

Канаглифлозин не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане и не се препоръчва за употреба при тези пациенти (вж. точка 5.2).

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на канаглифлозин при деца на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

#### Начин на приложение

За перорално приложение

Invokana трябва да се приема перорално веднъж дневно, за предпочитане преди първото хранене за деня. Таблетките трябва да се гълтат цели.

Ако бъде пропусната доза, тя трябва да бъде приета веднага щом пациентът си спомни; обаче не трябва да се приема двойна доза през същия ден.

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Бъбречно увреждане

Ефикасността на канаглифлозин за гликемичен контрол е зависима от бъбречната функция и е намалена при пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане, и вероятно липсва при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

При пациенти с  $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  или  $CrCl < 60 \text{ ml/min}$  се съобщава за по-висока честота на нежелани реакции, свързани с хиповолемия (напр. пустурално замайване, ортостатична хипотония, хипотония), особено при дозата 300 mg. Освен това при такива пациенти са съобщени повече случаи на завишени калиеви нива и още по-високи на серумен креатинин и урея в кръвта (BUN) (вж. точка 4.8).

Затова дозата на канаглифлозин трябва да се ограничи на 100 mg веднъж дневно при пациенти с  $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  и  $CrCl < 60 \text{ ml/min}$ .

Независимо от  $eGFR$  преди лечението, при пациентите на канаглифлозин се наблюдава първоначално понижаване на  $eGFR$ , което след това намалява с течение на времето (вж. точки 4.8 и 5.1).

Препоръчва се наблюдение на бъбречната функция, както следва:

- преди започване на лечение с канаглифлозин и поне веднъж годишно след това (вж. точки 4.2, 4.8, 5.1 и 5.2)
- преди започване на съпътстващи лекарствени продукти, които могат да намалят бъбречната функция и периодично след това.

Има опит с канаглифлозин за лечение на диабетно бъбречно заболяване ( $eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) със и без албуминурия. Въпреки че има полза и при двете групи пациенти, възможно е пациентите с албуминурия да имат по-голяма полза от лечението с канаглифлозин.

#### Употреба при пациенти с риск от нежелани реакции, свързани с хиповолемия

Поради механизма си на действие канаглифлозин предизвиква осмотична диуреза чрез увеличаване на екскрецията на глюкоза с урината (UGE), което може да намали вътресъдовия

обем и да понижи кръвното налягане (вж. точка 5.1). В контролирани клинични проучвания с канаглифлозин е наблюдавано увеличаване на нежеланите реакции, свързани с хиповолемия (напр. замайване при изправяне, ортостатична хипотония или хипотония) по-често при доза 300 mg, най-често в първите три месеца (вж. точка 4.8).

Трябва да се подхожда с внимание при пациенти, при които спадането на кръвното налягане, предизвикано от канаглифлозин, може да представлява риск, като пациенти с установено сърдечносъдово заболяване, пациенти с  $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , пациенти на антихипертензивна терапия с анамнеза за хипотония, пациенти на диуретици, или пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$  години) (вж. точки 4.2 и 4.8).

Поради хиповолемия, обикновено са наблюдавани малки средни понижения на  $eGFR$  в рамките на първите 6 седмици от започване на лечението с канаглифлозин. При пациенти, при които съществува риск от по-значителни намаления на вътресъдовия обем, както е описано по-горе, понякога се наблюдава по-голяма редукция на  $eGFR$  ( $> 30\%$ ), която впоследствие се подобрява, а в редки случаи се налага прекъсване на лечението с канаглифлозин (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да съобщават за симптоми на хиповолемия. Канаглифлозин не се препоръчва за употреба при пациенти, които получават бримкови диуретици (вж. точка 4.5) или които са с хиповолемия, например поради остро заболяване (като например стомашно-чревно заболяване).

За пациенти, получаващи канаглифлозин, в случай на интеркурентни състояния, които могат да доведат до хиповолемия (като стомашно-чревно заболяване), се препоръчва внимателно наблюдение на статуса (например физикален преглед, измервания на кръвното налягане, лабораторни тестове, включително функционални изследвания на бъбреците) и серумните електролити. Временно прекъсване на лечението с канаглифлозин може да се обмисли при пациенти, които развиват хиповолемия по време на лечението канаглифлозин, до коригиране на състоянието. При прекъсване на лечението трябва да се обмисли по-често проследяване на глюкозата в кръвта.

#### Диабетна кетоацидоза

Редки случаи на диабетна кетоацидоза (ДКА), включително животозастрашаващи и фатални случаи, са докладвани при пациенти, лекувани с инхибитори на SGLT2, включително канаглифлозин. В редица случаи, състоянието е било с атипична изява, само с умерено повишени нива на глюкозата в кръвта, под  $14 \text{ mmol/l}$  ( $250 \text{ mg/dl}$ ). Не е известно, дали е вероятно ДКА да се развие при по-високи дози канаглифлозин. Рискът от ДКА изглежда по-висок при пациенти с умерено до тежко понижена бъбречна функция, които се нуждаят от инсулин.

Рискът от диабетна кетоацидоза трябва да се има предвид в случай на поява на неспецифични симптоми като гадене, повръщане, анорексия, коремна болка, прекомерна жажда, затруднено дишане, обърканост, необичайна умора или сънливост. При появата на тези симптоми пациентите трябва да се изследват за кетоацидоза незабавно, независимо от нивото на глюкозата в кръвта.

При пациенти, при които ДКА се подозира или е диагностицирана, лечението с канаглифлозин трябва да се преустанови незабавно.

Лечението трябва да се прекъсне при пациенти, които са хоспитализирани за големи хирургични процедури или поради остри сериозни заболявания. При тези пациенти се препоръчва наблюдение на нивата на кетони. Желателно е да се измерват нивата на кетоните в кръвта, а не в урината. Лечението с канаглифлозин може да се възобнови, когато стойностите на кетоните са нормални и състоянието на пациента се стабилизира.

Преди започване на лечение с канаглифлозин трябва да се вземат предвид тези факти от анамнезата на пациента, които могат да доведат до предиспозиция за кетоацидоза.

Пациентите, при които има по-висок риск от ДКА, включително пациенти с нисък функционален резерв на бета-клетките (например пациенти с диабет тип 2, с ниски нива на С-пептид или латентен автоимунен диабет при възрастни (Latent autoimmune diabetes in adults, LADA), или пациенти с анамнеза за панкреатит), пациенти със състояния, водещи до ограничен прием на храна или тежка дехидратация, пациенти с намалена доза на инсулина и пациенти с повишена нужда от инсулин поради остро протичаща болест, операция или злоупотреба с алкохол. При тези пациенти SGLT2 инхибиторите трябва да се прилагат с повишено внимание.

Не се препоръчва започване отново на лечение с инхибитор на SGLT2 при пациенти с анамнеза за ДКА по време на лечение с инхибитор на SGLT2, освен ако не се идентифицира и отстрани друг недвусмислен отключващ фактор.

Безопасността и ефикасността на канаглифлозин при пациенти с диабет тип 1 не са установени и канаглифлозин не трябва да се използва за лечение на пациенти с диабет тип 1. Ограничени данни от клинични проучвания показват, че ДКА възниква най-често, когато пациенти с диабет тип 1 се лекуват с инхибитори на SGLT2.

#### Ампутации на долни крайници

В дългосрочни клинични проучвания с канаглифлозин при пациенти с диабет тип 2 е установено сърдечносъдово заболяване (ССЗ) или с най-малко 2 рискови фактора за ССЗ Invokana се свързва с повишен риск от ампутация на долен крайник спрямо плацебо (съответно 0,63 спрямо 0,34 събития на 100 пациентогодини) и това увеличение се наблюдава предимно при пръст и стъпалото до петата (вж. точка 4.8). В едно дългосрочно клинично проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетно бъбречно заболяване не е наблюдавана разлика по отношение на риска за ампутация на долен крайник при пациентите, лекувани с канаглифлозин 100 mg в сравнение с плацебо. В това проучване са приложени предпазните мерки, както е описано по-долу. Тъй като основният механизъм не е установен, рисковите фактори за ампутация, освен общите рискови фактори, не са известни.

Преди да се започне Invokana, трябва да се вземат предвид факторите в анамнезата на пациента, които биха могли да повишат риска от ампутация. Като предпазни мерки трябва да се обмисли внимателно наблюдение на пациенти с по-висок риск от ампутация и консултиране на пациентите за значението на рутинните профилактични грижи за стъпалата и поддържането на адекватна хидратация. Също така може да се обмисли спиране на лечението с Invokana при пациенти, развили събития, предхождащи ампутацията, като язва на кожата на долните крайници, инфекция, остеомиелит или гангрена.

#### Некротизиращ фасциит на перинеума (гангрена на Fournier)

Съобщава се за постмаркетингови случаи на некротизиращ фасциит на перинеума (известен също като гангрена на Фурние) при пациенти от женски и мъжки пол, приемащи SGLT2 инхибитори. Това е рядко, но сериозно и потенциално животозастрашаващо събитие, което изисква спешна хирургична интервенция и лечение с антибиотици.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицинска помощ, ако изпитват комбинация от симптоми на болка, чувствителност, зачервяване или подуване в областта на гениталиите или перинеума, с повишена температура или неразположение. Да се има предвид, че некротизиращият фасциит може да се предхожда от урогенитална инфекция или абсцес на перинеума. Ако съществува съмнение за гангрена на Fournier, Invokana трябва да се прекрати и да се започне незабавно лечение (включително антибиотици и хирургично дебридиране).

### Повишен хематокрит

При лечение с канаглифлозин се наблюдава повишение в стойностите на хематокрита (вж. точка 4.8), затова се препоръчва внимателно проследяване при пациенти с вече повишен хематокрит.

### Старческа възраст ( $\geq 65$ години)

Пациентите в старческа възраст са изложени на по-голям риск от хиповолемия и е по-вероятно да бъдат лекувани с диуретици, както и да имат нарушена бъбречна функция. При пациенти  $\geq 75$ -годишна възраст се съобщава за по-висока честота на нежелани реакции, свързани с хиповолемия (например замаяване при изправяне, ортостатична хипотония, хипотония). Освен това при такива пациенти са регистрирани по-големи понижения на eGFR (вж. точки 4.2 и 4.8).

### Генитални гъбични инфекции

В съответствие с механизма на инхибиране на  $\text{Na}^+$ -глюкозен котранспортер тип 2 (SGLT2) с повишена UGE, в клинични проучвания с канаглифлозин са съобщени случаи на вулвовагинална кандидоза при жените и баланит или баланопостит при мъжете (вж. точка 4.8). При мъжете и жените с анамнеза на генитални гъбични инфекции съществува по-голяма вероятност да развият инфекция. Баланит или баланопостит се появяват предимно при необрязаните мъже, които в някои случаи водят до фимоза и/или обрязване. По-голямата част от гениталните гъбични инфекции са лекувани с локални противогъбични лекарства, предписани или от медицински специалист, или като самолечение, като същевременно се продължава лечението с Invokana.

### Инфекции на пикочните пътища

При постмаркетинговата употреба се съобщава за случаи на усложнени инфекции на пикочните пътища, включително пиелонефрит и уросепсис, при пациенти, лекувани с канаглифлозин, като тези инфекции често водят до прекъсване на лечението. Трябва да се обмисли временно прекъсване на приложението на канаглифлозин при пациентите с усложнени инфекции на пикочните пътища.

### Сърдечна недостатъчност

Опитът при клас III според Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association, NYHA) е ограничен и липсва опит в клинични проучвания с канаглифлозин при клас IV по NYHA.

### Лабораторни изследвания на урината

Поради механизма на действие, пациентите, приемащи канаглифлозин, ще дадат положителен тест за глюкоза в урината.

### Лактозна непоносимост

Таблетките съдържат лактоза.

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

### Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

### Фармакодинамични взаимодействия

#### Диуретици

Ефектът на канаглифлозин може да се насложи към ефекта на диуретиците и може да увеличи риска от обезводняване и хипотония (вж. точка 4.4).

#### Инсулин и секретагога

Инсулинът и стимулаторите на инсулиновата секреция, като сулфанилурейни производни, могат да предизвикат хипогликемия. Следователно може да се наложи употребата на по-ниска доза инсулин или секретагога, за да се намали рискът от хипогликемия, когато се използва в комбинация с канаглифлозин (вж. точки 4.2 и 4.8).

### Фармакокинетични взаимодействия

#### Ефекти на други лекарствени продукти върху канаглифлозин

Метаболизмът на канаглифлозин се осъществява основно чрез конюгиране с глюкурониди, медирано от УДФ-глюкуронил трансферазите 1A9 (UGT1A9) и 2B4 (UGT2B4). Канаглифлозин се транспортира от Р-гликопротеина (P-gp) и протеина на резистентност на рак на гърдата (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP).

Ензимни индуктори (като жълт кантарион [*Hypericum perforatum*], рифампицин, барбитурати, фенитоин, карбамазепин, ритонавир, ефавиренц) могат да доведат до намаляване на експозицията на канаглифлозин. След едновременно приложение на канаглифлозин с рифампицин (индуктор на различни активни транспортери и лекарствометаболизиращи ензими) са наблюдавани 51% и 28% понижение на системната експозиция (AUC) и максималната концентрация ( $C_{max}$ ) на канаглифлозин. Тези понижения в експозицията на канаглифлозин могат да намалят ефикасността.

Ако трябва да бъде прилаган комбиниран индуктор на тези УДФ-глюкуронил трансферазни ензими и транспортни протеини съвместно с канаглифлозин, следва да се проследява гликемичният контрол, за да се направи оценка на терапевтичния отговор към канаглифлозин. Ако трябва да бъде прилаган индуктор на тези УДФ-глюкуронил трансферазни ензими съвместно с канаглифлозин, може да се обмисли увеличаване на дозата до 300 mg веднъж дневно, ако пациентите понастоящем понасят канаглифлозин 100 mg веднъж дневно, имат  $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  или  $CrCl \geq 60 \text{ ml/min}$  и се налага допълнителен гликемичен контрол. При пациенти с  $eGFR 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  до  $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  или  $CrCl 45 \text{ ml/min}$  до  $CrCl < 60 \text{ ml/min}$ , приемащи канаглифлозин 100 mg, които получават съвместно лечение с индуктор на УДФ-глюкуронил трансферазни ензими и при които се налага допълнителен гликемичен контрол, трябва да се обмислят други терапии, понижаващи глюкозата (вж. точки 4.2 и 4.4).

Холестирамин може потенциално да намали експозицията на канаглифлозин. Приемът на канаглифлозин трябва да стане поне един час преди или 4-6 часа след прилагането на секвестрант на жлъчните киселини, за да се сведе до минимум възможното повлияване на абсорбцията.

Проучванията за лекарствени взаимодействия дават основание да се предположи, че фармакокинетиката на канаглифлозин не се повлиява от метформин, хидрохлоротиазид, перорални контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрол), циклоспорин и/или пробенецид.



## Ефекти на канаглифлозин върху други лекарствени продукти

### *Дигоксин*

Комбинацията от 300 mg канаглифлозин веднъж дневно в продължение на 7 дни с единична доза 0,5 mg дигоксин, последвани от 0,25 mg дневно в продължение на 6 дни води до 20% увеличение на AUC и 36% увеличение на  $C_{max}$  на дигоксин, дължащо се вероятно на инхибиране на P-гликопротеина. Наблюдавано е, че канаглифлозин инхибира P-гликопротеина *in vitro*. Пациентите, приемащи дигоксин или други сърдечни гликозиди (например дигитоксин), трябва да бъдат наблюдавани адекватно.

### *Дабигатран*

Ефектът от съвместното прилагане на канаглифлозин (слаб P-gp инхибитор) върху дабигатран етексилат (субстрат на P-gp) не е проучван. Тъй като концентрациите на дабигатран може да се увеличат в присъствие на канаглифлозин, е необходимо проследяване (за признаци на кървене или анемия), когато дабигатран се комбинира с канаглифлозин.

### *Симвастатин*

Комбинацията от 300 mg канаглифлозин веднъж дневно в продължение на 6 дни с единична доза симвастатин (CYP3A4 субстрат) 40 mg води до 12% увеличение на AUC и 9% увеличение на  $C_{max}$  на симвастатин и 18% увеличение на AUC и 26% увеличение на  $C_{max}$  на симвастатиновата киселина. Увеличението на експозицията на симвастатин и симвастатинова киселина не се счита за клинично значимо.

Не може да бъде изключено инхибиране на BCRP от канаглифлозин на интестинално ниво и следователно може да възникне увеличена експозиция при лекарствени продукти, транспортирани от BCRP, например някои статини като розувастатин и някои противоракови лекарствени продукти.

При проучвания за лекарствени взаимодействия, канаглифлозин в стационарно състояние няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на метформин, перорални контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрол), глибенкламид, парацетамол, хидрохлоротиазид или варфарин.

## Влияние на лекарствения продукт върху резултатите от лабораторни изследвания

### 1,5-AG тест

Повишаването на екскрецията на глюкоза в урината при прием на Invokana може да даде фалшиво по-ниски нива на 1,5-анхидроглуцитол (1,5-AG) и да направи измерванията на 1,5-AG ненадеждни при оценката на гликемичния контрол. Ето защо, не трябва да бъдат използвани 1,5-AG тестове за оценка на гликемичния контрол при пациенти на канаглифлозин. За повече подробности е препоръчително да се осъществи контакт със съответния производител на 1,5-AG теста.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Липсват данни от употребата на канаглифлозин при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Канаглифлозин не трябва да се прилага по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с канаглифлозин трябва да се преустанови.

## Кърмене

Не е известно дали канаглифлозин и/или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на канаглифлозин/метаболитите в млякото, както и фармакологично медираните ефекти в кърменото поколение и при млади пльхове, изложени на канаглифлозин (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Канаглифлозин не трябва да се прилага в периода на кърмене.

## Фертилитет

Ефектът на канаглифлозин върху фертилитета при хора не е проучван. Не е наблюдавано влияние върху фертилитета при проучвания при животни (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Канаглифлозин не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, пациентите трябва да бъдат предупреждавани за риска от хипогликемия, когато канаглифлозин се използва като допълнителна терапия към инсулин или секретагога, и за повишен риск от нежелани реакции, свързани с хиповолемиа, като замаяване при изправяне (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.8).

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на канаглифлозин е оценена при 22 645 пациенти с диабет тип 2, включително 13 278 пациенти, лекувани с канаглифлозин и 9 367 пациенти, лекувани с компаратор в 15 двойнослепи, контролирани клинични проучвания фаза 3 и фаза 4. Общо 10 134 пациенти са лекувани в две специални проучвания по отношение на сърдечносъдовата система със средна продължителност на експозиция 149 седмици (223 седмици в CANVAS и 94 седмици в CANVAS-R), а 8 114 пациенти са лекувани в 12 двойнослепи, контролирани клинични проучвания фаза 3 и фаза 4 със средна продължителност на експозиция от 49 седмици. В специално проучване за бъбречни резултати общо 4 397 пациенти с диабет тип 2 и диабетно бъбречно заболяване са имали средна продължителност на експозиция от 115 седмици.

Основната оценка на безопасността и поносимостта е проведена в сборен анализ (n = 2 313) на четири 26-седмични плацебо-контролирани клинични проучвания (монотерапия и допълнителна терапия към метформин, метформин и сулфанилурейно производно и метформин и пиоглитазон). Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечението са хипогликемия в комбинация с инсулин или сулфанилурейно производно, вулвовагинална кандидоза, инфекция на пикочните пътища и полиурия или полакиурия (т.е. често уриниране). Нежеланите реакции, водещи до прекратяване на лечението при  $\geq 0,5\%$  от всички лекувани с канаглифлозин пациенти в тези проучвания, са вулвовагинална кандидоза (0,7% от жените) и баланит или баланопостит (0,5% от мъжете). Допълнителни анализи на безопасността (включително дългосрочни данни) от данни в цялата програма с канаглифлозин (плацебо- и активно-контролирани проучвания) са проведени за определяне на регистрираните нежелани събития, с цел идентифициране на нежелани реакции (таблица 2) (вж. точки 4.2 и 4.4).

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции в таблица 2 се основават на сборен анализ на плацебо- и активно-контролираните проучвания, описани по-горе. Нежеланите реакции, съобщени при постмаркетинговата употреба на канаглифлозин в световен мащаб, също са включени в тази таблица. Нежеланите реакции, изброени по-долу, са класифицирани по честота и системно-органен клас. Категориите за честота се определят съгласно следната конвенция: много чести

(≥ 1/10), чести (≥ 1/100 до < 1/10), нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100), редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000), много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни).

**Таблица 2: Табличен списък на нежеланите реакции (MedDRA) от плацебо-<sup>д</sup> и активно-контролирани проучвания<sup>д</sup> и от постмаркетинговия опит**

Системо-органен клас Честота	Нежелана реакция
<b>Инфекции и инфестации</b>	
много чести чести  с неизвестна честота	Вулвовагинална кандидоза <sup>б, й</sup> Баланит или баланопостит <sup>б, к</sup> , инфекция на пикочните пътища <sup>в</sup> (пиелонефрит и уросепсис се съобщават при постмаркетинговата употреба) Некротизиращ фасциит на перинеума (гангрена на Fournier) <sup>г</sup>
<b>Нарушения на имунната система</b>	
редки	Анафилактична реакция
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
много чести  нечести редки	Хипогликемия в комбинация с инсулин или сулфанилурейно производно <sup>в</sup> Дехидратация <sup>а</sup> Диабетна кетоацидоза <sup>б</sup>
<b>Нарушения на нервната система</b>	
нечести	Ортостатично замайване <sup>а</sup> , синкоп <sup>а</sup>
<b>Съдови нарушения</b>	
нечести	Хипотония <sup>а</sup> , ортостатична хипотония <sup>а</sup>
<b>Стомашино-чревни нарушения</b>	
чести	Констипация, жажда <sup>с</sup> , гадене
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
нечести редки	Фоточувствителност, обрив <sup>ж</sup> , уртикария Ангиедем
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	
нечести	Костна фрактура <sup>з</sup>
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
чести нечести	Полиурия или полакиурия <sup>и</sup> Бъбречна недостатъчност (най-често в условията на хиповолемия)
<b>Изследвания</b>	
чести нечести	Дислипидемия <sup>л</sup> , повишен хематокрит <sup>б, м</sup> Повишен креатинин в кръвта <sup>б, н</sup> , повишена урея в кръвта <sup>б, о</sup> , повишен калий в кръвта <sup>б, п</sup> , повишен фосфат в кръвта <sup>п</sup>
<b>Хирургически и медицински интервенции</b>	
нечести	Ампутация на долен крайник (предимно на пръст и стъпалото до петата), особено при пациенти с висок риск от сърдечно заболяване <sup>б</sup>

<sup>а</sup> Свързано с хиповолемия, вижте точка 4.4 и описанието на нежеланата реакция (НР) по-долу.

<sup>б</sup> Вижте точка 4.4 и описанието на НР по-долу.

<sup>в</sup> Вижте описанието на НР по-долу.

<sup>г</sup> Вижте точка 4.4

<sup>д</sup> Профилите за безопасност съгласно данните от отделните основни проучвания (включително проучвания при пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане, по-възрастни пациенти [≥ 55 години до ≤ 80 години], пациенти с повишен сърдечносъдов и бъбречен риск) като цяло съвпадат с нежеланите лекарствени реакции, посочени в тази таблица.

<sup>е</sup> Жажда включва термините жажда, сухота в устата и полидипсия.

<sup>ж</sup> Обрив включва термините еритематозен обрив, генерализиран обрив, макулозен обрив, макулопапулозен обрив, папулозен обрив, сърбящ обрив, пустулозен обрив и везикулозен обрив.

- <sup>з</sup> Свързано с костна фрактура: вижте описанието на НР по-долу.
- <sup>и</sup> Полиурия или полакиурия включва термините полиурия, полакиурия, позиви за уриниране, ноктурия и увеличаване отделянето на урина.
- <sup>й</sup> Вулвовагинална кандидоза включва термините вулвовагинална кандидоза, вулвовагинална гъбична инфекция, вулвовагинит, вагинална инфекция, вулвит и генитална гъбична инфекция.
- <sup>к</sup> Баланит или баланопостит включва термините баланит, баланопостит, кандидозен баланит и генитална гъбична инфекция.
- <sup>л</sup> Средните процентни увеличения от изходното ниво при 100 mg и 300 mg канаглифлозин *спрямо* плацебо, съответно, са за общ холестерол 3,4% и 5,2% *спрямо* 0,9%; за HDL-холестерол 9,4% и 10,3% *спрямо* 4,0%; за LDL-холестерол 5,7% и 9,3% *спрямо* 1,3%; за не-HDL-холестерол 2,2% и 4,4% *спрямо* 0,7%; за триглицериди 2,4% и 0,0% *спрямо* 7,6%.
- <sup>м</sup> Средните промени от изходното ниво на хематокрита са 2,4% и 2,5% при 100 mg и 300 mg канаглифлозин, съответно, в сравнение с 0,0% при плацебо групата.
- <sup>н</sup> Средните процентни промени от изходното ниво на креатинина са 2,8% и 4,0% при 100 mg и 300 mg канаглифлозин, съответно, в сравнение с 1,5% при плацебо групата.
- <sup>о</sup> Средните процентни промени от изходното ниво на кръвната урея са 17,1% и 18,0% при 100 mg и 300 mg канаглифлозин, съответно, в сравнение с 2,7% при плацебо групата.
- <sup>п</sup> Средните процентни промени от изходното ниво на калия в кръвта са 0,5% и 1,0% при 100 mg и 300 mg канаглифлозин, съответно, в сравнение с 0,6% при плацебо групата.
- <sup>р</sup> Средните процентни промени от изходното ниво на серумния фосфат са 3,6% и 5,1% при 100 mg и 300 mg канаглифлозин, в сравнение с 1,5% при плацебо групата.

### Описание на избрани нежелани реакции

#### Диабетна кетоацидоза

В дългосрочно проучване на бъбречните резултати при пациенти с диабет тип 2 и диабетно бъбречно заболяване коефициентите на честота на оценените събития на диабетна кетоацидоза (ДКА) са 0,21 (0,5%, 12/2 200) и 0,03 (0,1%, 2/2 197) на 100 пациентогодини проследяване със съответно канаглифлозин 100 mg и плацебо; от 14 пациенти с ДКА 8 (7 на канаглифлозин 100 mg и 1 на плацебо) са с eGFR преди лечение от 30 до < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (вж. точка 4.4).

#### Ампутация на долни крайници

При пациенти с диабет тип 2 с установено сърдечносъдово заболяване или с най-малко два рискови фактора за сърдечносъдово заболяване, канаглифлозин е свързан с повишен риск от ампутация на долен крайник, наблюдаван в интегрираната програма CANVAS, обхващаща CANVAS и CANVAS-R, две големи, дългосрочни, рандомизирани, плацебо-контролирани клинични изпитвания, оценяващи 10 134 пациенти. Дисбаланът настъпва още през първите 26 седмици от терапията. Пациентите в CANVAS и CANVAS-R са проследявани съответно в продължение на средно 5,7 и 2,1 години. Независимо от лечението с канаглифлозин или плацебо, рискът от ампутация е по-висок при пациентите с анамнеза за предишна ампутация, периферна съдова болест и невропатия на изходно ниво. Рискът от ампутация на долен крайник не зависи от дозата. Резултатите за ампутацията в интегрираната програма CANVAS са показани в таблица 3.

Не се наблюдава разлика в риска от ампутации на долен крайник, свързани с употребата на канаглифлозин 100 mg в сравнение с плацебо (съответно 1,2 спрямо 1,1 събития на 100 пациентогодини [HR: 1,11; 95% CI 0,79, 1,56]) в проучване на дългосрочните бъбречни резултати при 4 397 пациенти с диабет тип 2 и диабетно бъбречно заболяване (вж. точка 4.4). В други проучвания при диабет тип 2 с канаглифлозин, в които участват 8 114 пациенти от общата популация с диабет, не е наблюдавана разлика в риска от ампутация на долен крайник по отношение на контролите.

**Таблица 3: Интегриран анализ на ампутациите в CANVAS II CANVAS-R**

	<b>плацебо N = 4 344</b>	<b>канаглифлозин N = 5 790</b>
Общ брой участници със събития, n (%)	47 (1,1)	140 (2,4)
Честота (на 100 пациентогодини)	0,34	0,63

HR (95% CI) спр. плацебо		1,97 (1,41; 2,75)
Малка ампутация, n (%) <sup>*</sup>	34/47 (72,3)	99/140 (70,7)
Голяма ампутация, n (%) <sup>†</sup>	13/47 (27,7)	41/140 (29,3)

Бележка: Честотата се основава на броя на пациентите с най-малко една ампутация, а не на общия брой събития, свързани с ампутация. Проследяването на пациента се изчислява от Ден 1 до датата на първото събитие, свързано с ампутация. Някои пациенти имат повече от една ампутация. Процентът на малки и големи ампутации се основава на ампутацията на най-високо ниво за всеки пациент.

\* Пръст и стъпало до петата

† Глезен, под коляното и над коляното

При участниците в програмата CANVAS с една ампутация най-честите места са пръст и стъпалото до петата (71%) в двете групи на лечение (таблица 3). Множество ампутации (някои включващи двата долни крайника) се наблюдават нечесто и в подобни проценти в двете групи на лечение.

Инфекции на долните крайници, язви на диабетно стъпало, периферно артериална болест и гангрена са най-честите свързани с лекарството събития, изискващи ампутация, в двете групи на лечение (вж. точка 4.4).

#### Нежелани реакции, свързани с хиповолемия

В сборния анализ на четири 26-седмични, плацебо-контролирани проучвания, честотата на всички нежелани реакции, свързани с хиповолемия (например замаяване при изправяне, ортостатична хипотония, хипотония, дехидратация и синкоп) е 1,2% за канаглифлозин 100 mg, 1,3% за канаглифлозин 300 mg и 1,1% за плацебо. Честотата при лечение с канаглифлозин в двете активно-контролирани проучвания е сходна с тази при сравнителния продукт.

В едно от специалните дългосрочни проучвания по отношение на сърдечносъдовата система (CANVAS), където пациентите като цяло са по-възрастни и с по-висок процент на усложнения на диабета, честотата на нежелани реакции, свързани с хиповолемия, е 2, 3 при канаглифлозин 100 mg, 2,9 при канаглифлозин 300 mg и 1,9 при плацебо събития на 100 пациентогодини.

За оценка на рисковите фактори за тези нежелани реакции, е проведен по-широк сборен анализ (N = 12 441) на пациенти от 13 контролирани проучвания фаза 3 и фаза 4 с двете дози канаглифлозин. В този сборен анализ пациентите на бримкови диуретици, пациенти с изходна eGFR от 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> до < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> и пациенти ≥ 75-годишна възраст обикновено са с по-висока честота на тези нежелани реакции. При пациенти на бримкови диуретици честотата е 5,0 при канаглифлозин 100 mg и 5,7 при канаглифлозин 300 mg в сравнение с 4,1 събития на 100 пациентогодини експозиция в контролната група. При пациенти с изходна eGFR от 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> до < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> честотата е 5,2 при канаглифлозин 100 mg и 5,4 при канаглифлозин 300 mg в сравнение с 3,1 събития на 100 пациентогодини експозиция в контролната група. При пациенти ≥ 75-годишна възраст честотата е 5,3 при канаглифлозин 100 mg и 6,1 при канаглифлозин 300 mg в сравнение с 2,4 събития на 100 пациентогодини експозиция в контролната група (вж. точки 4.2 и 4.4).

В дългосрочно проучване на бъбречните резултати при пациенти с диабет тип 2 и диабетно бъбречно заболяване коефициентите на честота на събитията, свързани с изчерпване на обема, са съответно 2,84 и 2,35 събития на 100 пациентогодини за канаглифлозин 100 mg и плацебо. Наблюдавано е повишение на коефициента на честотата при понижаване на eGFR. При участниците с eGFR 30 до < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> коефициентът на честота на изчерпване на обема е по-висок при групата на канаглифлозин (4,91 събития на 100 пациентогодини) в сравнение с групата на плацебо (2,60 събития на 100 пациентогодини); в подгрупите обаче с eGFR ≥ 45 до < 60 и eGFR 60 до < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> междугруповият коефициент на честота е сходен.

В специалното проучване по отношение на сърдечносъдовата система и по-големия сборен анализ, както и при специалното проучване за бъбречните резултати, не се наблюдава увеличаване на случаите с преустановяване на терапията с канаглифлозин поради нежелани реакции, свързани с хиповолемия, и сериозни нежелани реакции, свързани с хиповолемия.

### Хипогликемия при допълнителна терапия към инсулин и секретагога

Честотата на хипогликемия е ниска (около 4%) в групите на лечение, включително плацебо, когато се използва като монотерапия или като допълнение към метформин. Когато канаглифлозин се добавя към лечение с инсулин, хипогликемия се наблюдава при 49,3%, 48,2% и 36,8% от пациентите, лекувани съответно с канаглифлозин 100 mg, канаглифлозин 300 mg и плацебо, а тежка хипогликемия се наблюдава при 1,8%, 2,7%, и 2,5% от пациентите, лекувани съответно с канаглифлозин 100 mg, канаглифлозин 300 mg и плацебо. Когато канаглифлозин е добавен към лечение със сулфанилурейно производно, хипогликемия се наблюдава при 4,1%, 12,5% и 5,8% от пациентите, лекувани съответно с канаглифлозин 100 mg, канаглифлозин 300 mg и плацебо (вж. точки 4.2 и 4.5).

### Генитални гъбични инфекции

Вулвовагинална кандидоза (включително вулвовагинит и вулвовагинална гъбична инфекция) се съобщава при 10,4% и 11,4% от жените, лекувани съответно с канаглифлозин 100 mg и с канаглифлозин 300 mg, в сравнение с 3,2% при пациентки на плацебо. Повечето случаи на вулвовагинална кандидоза настъпват през първите четири месеца на лечение с канаглифлозин. Сред пациентките, приемащи канаглифлозин, 2,3% са с повече от една инфекция. Общо 0,7% от всички пациентки са преустановили приема на канаглифлозин поради вулвовагинална кандидоза (вж. точка 4.4). В програмата CANVAS средната продължителност на инфекцията е по-дълга в групата на канаглифлозин спрямо плацебо (вж. точка 4.4).

Кандидозен баланит или баланопостит възникват при пациентите мъже с честота 2,98 и 0,79 събития на 100 пациентогодини съответно с канаглифлозин и плацебо. Сред мъжете, приемащи канаглифлозин, 2,4% са имали повече от една инфекция. Преустановяване на канаглифлозин от пациентите поради кандидозен баланит или баланопостит настъпва с честота 0,37 събития на 100 пациентогодини. Фимоза се съобщава с честота 0,39 и 0,07 събития на 100 пациентогодини съответно с канаглифлозин и плацебо. Обрязване е извършвано с честота 0,31 и 0,09 събития на 100 пациентогодини съответно с канаглифлозин и плацебо (вж. точка 4.4).

### Инфекции на пикочните пътища

В клинични проучвания инфекции на пикочните пътища се съобщават по-често при канаглифлозин 100 mg и 300 mg (5,9% *спрямо* 4,3%) в сравнение с 4,0% при плацебо. Повечето инфекции са леки до умерени, без увеличение на появата на сериозни нежелани реакции. В тези проучвания пациентите се повлияват от стандартните лечения, като същевременно продължават лечението с канаглифлозин.

При постмаркетинговата употреба обаче се съобщава за случаи на усложнени инфекции на пикочните пътища, включително пиелонефрит и уросепсис, при пациенти, лекувани с канаглифлозин, като тези инфекции често водят до прекъсване на лечението.

### Костна фрактура

При проучване по отношение на сърдечносъдовата система (CANVAS) при 4 327 лекувани участници с установено сърдечносъдово заболяване или с най-малко два рисков фактора за сърдечносъдово заболяване, честотата на всички отчетени костни фрактури е 1,6; 1,8 и 1,1 на 100 пациентогодини проследяване съответно за канаглифлозин 100 mg, канаглифлозин 300 mg и плацебо, с дисбаланс на фрактурите, първоначално появил се в рамките на първите 26 седмици от лечението.

В две други дългосрочни проучвания и проучвания, проведени в общата популация с диабет, не е наблюдавана разлика по отношение на риска от фрактура при канаглифлозин в сравнение с контролната група. Във второ сърдечносъдово проучване (CANVAS-R) при 5 807 лекувани

участници с установено сърдечносъдово заболяване или с най-малко два рискови фактора за сърдечносъдово заболяване, честотата на всички отчетени костни фрактури е 1,1 и 1,3 събития на 100 пациентогодини проследяване съответно за канаглифлозин и плацебо.

В дългосрочно проучване за бъбречните резултати при 4 397 лекувани участници с диабет тип 2 и диабетно бъбречно заболяване коефициентите на честота на всички оценени костни фрактури са 1,2 събития на 100 пациентогодини проследяване за канаглифлозин 100 mg и плацебо. При други проучвания по отношение на диабет тип 2 с канаглифлозин, в които е включена обща популация от 7,729 пациенти с диабет и когато костните фрактури са оценени, честотата на всички отчетени костни фрактури е 1,2 и 1,1 на 100 пациентогодини проследяване съответно за канаглифлозин и контролната група. След 104 седмици на лечение, канаглифлозин не повлиява неблагоприятно костната минерална плътност.

### Специални популации

#### *Старческа възраст ( $\geq 65$ години)*

В сборен анализ на данните от 13 плацебо-контролирани и контролирани с активно вещество проучвания профилът на безопасност на канаглифлозин при пациенти в старческа възраст като цяло съвпада с този при по-младите пациенти. Пациенти  $\geq 75$ -годишна възраст имат по-висока честота на нежелани реакции, свързани с хиповолемия (като замайване при изправяне, ортостатична хипотония, хипотония) с честота 5,3, 6,1 и 2,4 събития на 100 пациентогодини експозиция съответно за канаглифлозин 100 mg, канаглифлозин 300 mg и в контролната група. Съобщено е понижение на eGFR (-3,4 и -4,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) при канаглифлозин 100 mg и 300 mg, в сравнение с контролната група (-4,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Средната изходна eGFR е 62,5, 64,7 и 63,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> съответно за канаглифлозин 100 mg, канаглифлозин 300 mg и в контролната група (вж. точки 4.2 и 4.4).

#### *Бъбречно увреждане с недостатъчно контролиран захарен диабет тип 2*

Пациенти с изходна eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> имат по-висока честота на нежелани реакции, свързани с хиповолемия (например замайване при изправяне, ортостатична хипотония, хипотония) с честота 5,3, 5,1 и 3,1 събития на 100 пациентогодини експозиция съответно за канаглифлозин 100 mg, канаглифлозин 300 mg и плацебо (вж. точки 4.2 и 4.4).

Общата честота на повишаване на серумния калий е по-висока при пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане с честота 4,9, 6,1 и 5,4 събития на 100 пациентогодини експозиция съответно за канаглифлозин 100 mg, канаглифлозин 300 mg и плацебо. Като цяло, повишенията са преходни и не изискват специално лечение.

При пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане повишение на серумния креатинин с 9,2  $\mu\text{mol/l}$  и на BUN с около 1,0 mmol/l се наблюдава и при двете дози канаглифлозин.

Честотата на по-голямо понижение на eGFR ( $> 30\%$ ) във всеки момент по време на лечението е 7,3, 8,1 и 6,5 събития на 100 пациентогодини експозиция съответно за канаглифлозин 100 mg, канаглифлозин 300 mg и плацебо. При последната стойност след изходното ниво честотата на това понижение е 3,3 за пациентите, лекувани с канаглифлозин 100 mg, 2,7 за лекуваните с канаглифлозин 300 mg и 3,7 събития на 100 пациентогодини експозиция за плацебо (вж. точка 4.4).

Пациентите, лекувани с канаглифлозин, независимо от изходната eGFR, получават начално понижение на средната eGFR. След това eGFR се поддържа или постепенно се повишава при продължаване на лечението. Средната eGFR се връща към изходното ниво след преустановяване на лечението, което показва, че хемодинамичните промени може да играят роля при тези бъбречни функционални промени.

#### *Бъбречно увреждане при пациенти с диабетно бъбречно заболяване при захарен диабет тип 2*

В дългосрочно проучване на бъбречните резултати при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетно бъбречно заболяване, свързаните с бъбреците събития възникват по-често в двете

групи, но по-рядко в групата на канаглифлозин (5,71 събития на 100 пациентогодини) в сравнение с групата на плацебо (7,91 събития на 100 пациентогодини). Сериозни и тежки събития, свързани с бъбреците, също са по-редки в групата на канаглифлозин *спрямо* плацебо. Коефициентите на честота на събитията, свързани с бъбреците, са по-ниски при канаглифлозин в сравнение с плацебо в рамките на всичките три eGFR нива; най-високият коефициент на честота на събития, свързани с бъбреците, е наблюдаван при ниво на eGFR от 30 до < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (съответно 9,47 спрямо 12,80 събития на 100 пациентогодини за канаглифлозин спрямо плацебо).

В дългосрочно проучване на бъбречните резултати не е наблюдавана разлика в серумния калий, увеличение на нежеланите събития на хиперкалиемия, и абсолютно (> 6,5 mEq/l) или относително (> горна граница на нормата и > 15% повишение от изходното ниво) повишение на серумния калий при канаглифлозин 100 mg в сравнение с плацебо.

По принцип няма дисбаланс между терапевтичните групи, наблюдаван по отношение на отклонения на фосфат, като цяло или в която и да е eGFR категория (от 45 до < 60 или от 30 до < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [CrCl 45 до < 60 или 30 до < 45 ml/min]).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## **4.9 Предозиране**

Единични дози до 1 600 mg канаглифлозин при здрави доброволци и канаглифлозин 300 mg два пъти дневно в продължение на 12 седмици при пациенти с диабет тип 2 обикновено се понасят добре.

#### Терапия

В случай на предозиране е подходящо да се предприемат обичайните поддържащи мерки, като отстраняване на неабсорбиран материал от стомашно-чревния тракт, клинично наблюдение, симптоматична терапия, ако е необходимо. Елиминирането на канаглифлозин по време на 4-часова хемодиализа е пренебрежимо. Канаглифлозин не се очаква да се диализира чрез перитонеална диализа.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: антидиабетни лекарства, лекарства за понижаване на глюкозата в кръвта, с изключение на инсулини. АТС код: A10BK02.

#### Механизъм на действие

Транспортерът SGLT2, експресиран в проксималните бъбречни тубули, отговаря за по-голямата част от реабсорбцията на филтрираната глюкоза от тубулния лумен. При пациенти с диабет се наблюдава повишена реабсорбция на глюкоза в бъбреците, която може да доведе до постоянно повишени концентрации на глюкоза в кръвта. Канаглифлозин е перорален инхибитор на SGLT2. Като инхибира SGLT2, канаглифлозин намалява реабсорбцията на филтрираната глюкоза и понижава бъбречния праг за глюкозата (renal threshold for glucose, RT<sub>G</sub>), като по този начин повишава UGE и така понижава високите концентрации на глюкоза в



плазмата посредством независим от инсулина механизъм при пациенти с диабет тип 2. Предизвиканата чрез инхибиране на SGLT2 глюкозурия също така причинява осмотична диуреза, като диуретичният ефект води до понижаване на систолното кръвно налягане; от глюкозурията следва загуба на калории, а от там редуция на телесното тегло, както доказват проучвания, проведени с пациенти с диабет тип 2.

Механизмът, по който канаглифлозин увеличава отделянето на глюкоза с урината, като директно понижава плазмената глюкоза, е независим от инсулина. В клинични проучвания с канаглифлозин е наблюдавано подобрене по отношение на хомеостатичния модел за оценка на бета-клетъчната функция (homeostasis model assessment for beta-cell function, HOMA beta-cell) и подобрен отговор на бета-клетъчната инсулинова секреция при определяне на глюкозен профил.

В проучвания фаза 3 приемът на канаглифлозин 300 mg преди хранене води до по-голяма редуция на отклонението на постпрандиалната глюкоза в кръвта в сравнение с дозата 100 mg. Отчасти този ефект на дозата от 300 mg канаглифлозин може да се дължи на локалното инхибиране на интестиналния SGLT1 (важен интестинален глюкозен транспортер), свързано с преходно високи концентрации на канаглифлозин в интестиналния лумен преди абсорбцията на лекарствения продукт (канаглифлозин е слаб инхибитор на транспортера SGLT1). Проучванията не са показали малабсорбция на глюкоза при употреба на канаглифлозин.

Канаглифлозин повишава доставянето на натрий до дисталните тубули чрез блокиране на SGLT2-зависимата реабсорбция на глюкоза и натрий, с което увеличава тубулогломерулната обратна връзка, свързана с намаляване на интрагломерулното налягане и намаляване на хиперфилтрацията в предклинични модели на диабет и клинични проучвания.

#### Фармакодинамични ефекти

След еднократно и многократно перорално приложение на дози канаглифлозин при пациенти с диабет тип 2 са наблюдавани понижение на  $RT_G$  и поява на глюкозурия, които са дозозависими. При начална стойност на  $RT_G$  приблизително 13 mmol/l, с 300 mg дневна доза за 24-часов период е наблюдавано максимално потискане на средната стойност на  $RT_G$  до приблизително 4 mmol/l до 5 mmol/l при пациенти с диабет тип 2 в проучвания фаза 1, което предполага нисък риск от хипогликемия, предизвикана от лечението. Понижаването на  $RT_G$  при пациенти с диабет тип 2, лекувани със 100 mg или 300 mg канаглифлозин, е довело до повишена UGE, варираща от 77 g на ден до 119 g на ден по време на фаза 1 проучвания; наблюдаваната UGE е довела до загуба от 308 kcal на ден до 476 kcal на ден. Понижаването на  $RT_G$  и повишаване на UGE са запазват по време на 26-седмичния период на лечение при пациенти с диабет тип 2. Наблюдавани са умерени увеличения на дневното количество урина (в повечето случаи < 400 ml до 500 ml), които отслабват след няколко дни от лечението. Канаглифлозин временно увеличава отделянето на пикочна киселина в урината (на първия ден е увеличена с 19% в сравнение с изходната стойност, след което спада до 6% на ден 2 и до 1% на ден 13). Съпътствано е от трайно понижаване на концентрацията на серумната пикочна киселина с приблизително 20%.

При проучване с единична доза при пациенти с диабет тип 2, лечението с 300 mg преди смесена храна забавя интестиналната абсорбция на глюкозата и редуцира постпрандиалната глюкоза както чрез бъбречни, така и чрез небъбречни механизми.

#### Клинична ефикасност и безопасност

И подобряването на гликемичния контрол, и намаляването на сърдечносъдовата заболеваемост и смъртност са неразделна част от лечението на диабет тип 2.

#### *Гликемична ефикасност и безопасност*

Общо 10 501 пациенти с диабет тип 2 са участвали в десет двойнослепи, контролирани проучвания за клинична ефикасност и безопасност, проведени с цел да се оцени ефектът на

Invokana върху гликемичния контрол. Расовото разпределение е 72% от бялата раса, 16% азиатци, 5% чернокожи и 8% други групи. 17% от пациентите са от латиноамерикански произход. 58% от пациентите са мъже. Средната възраст на пациентите е 59,5 години (граница от 21 години до 96 години), като 3 135 от пациентите са  $\geq 65$  години и 513 от пациентите са  $\geq 75$  години. 58% от пациентите имат индекс на телесната маса (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. В програмата за клинично разработване са оценени 1 085 пациенти с изходна стойност на eGFR от 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> до  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### Плацебо-контролирани проучвания

Проведени са проучвания с канаглифлозин като монотерапия, в комбинация с метформин, в комбинация със сулфанилурейно производно, в тройна комбинация с метформин и пиоглитазон и като допълнителна терапия към инсулин (вж. таблица 4). Като цяло, канаглифлозин дава клинично и статистически значими ( $p < 0,001$ ) резултати за гликемичен контрол, в сравнение с плацебо, включително HbA<sub>1c</sub>, процента на пациенти, при които се достига HbA<sub>1c</sub>  $< 7\%$ , промяна от изходната стойност на плазмената глюкоза на гладно (FPG) и постпрандиалната глюкоза 2 часа след хранене (PPG). Освен това се наблюдават и редукции на телесното тегло и систолното кръвно налягане спрямо плацебо.

Освен това, канаглифлозин е проучван като тройна терапия с метформин и ситаглиптин и е прилаган в схема с постепенно повишаване на дозата, като е използвана начална доза 100 mg и е титрирана до 300 mg още на седмица 6 при пациенти, нуждаещи се от допълнителен гликемичен контрол, които имат подходяща eGFR и са понесли добре канаглифлозин 100 mg (таблица 4). Канаглифлозин, прилаган в схема с постепенно повишаване на дозата, води до клинично и статистически значими ( $p < 0,001$ ) резултати за гликемичен контрол, в сравнение с плацебо, включително HbA<sub>1c</sub>, и промяна от изходната стойност на плазмената глюкоза на гладно (FPG) и статистически значимо ( $p < 0,01$ ) подобрение на процента пациенти, постигащи HbA<sub>1c</sub>  $< 7\%$ . Освен това се наблюдават и редукции на телесното тегло и систолното кръвно налягане спрямо плацебо.

**Таблица 4: Резултати от плацебо-контролирани клинични проучвания за ефикасност<sup>a</sup>**

<b>Монотерапия (26 седмици)</b>			
	<b>Канаглифлозин</b>		<b>Плацебо (N = 192)</b>
	<b>100 mg (N = 195)</b>	<b>300 mg (N = 197)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Изходна стойност (средна)	8,06	8,01	7,97
Промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-0,77	-1,03	0,14
Разлика в сравнение с плацебо (коригирана средна) (95% CI)	-0,91 <sup>б</sup> (-1,09; -0,73)	-1,16 <sup>б</sup> (-1,34; -0,98)	N/A <sup>в</sup>
<b>Пациенти (%), при които се постига HbA<sub>1c</sub> <math>&lt; 7\%</math></b>	44,5 <sup>б</sup>	62,4 <sup>б</sup>	20,6
<b>Телесно тегло</b>			
Изходно (средно) в kg	85,9	86,9	87,5
% промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-2,8	-3,9	-0,6
Разлика в сравнение с плацебо (коригирана средна) (95% CI)	-2,2 <sup>б</sup> (-2,9; -1,6)	-3,3 <sup>б</sup> (-4,0; -2,6)	N/A <sup>в</sup>

<b>Комбинирано лечение с метформин (26 седмици)</b>			
	<b>Канаглифлозин + метформин</b>		<b>Плацебо + метформин (N = 183)</b>
	<b>100 mg (N = 368)</b>	<b>300 mg (N = 367)</b>	
<b>НbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Изходна стойност (средна)	7,94	7,95	7,96
Промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-0,79	-0,94	-0,17
Разлика в сравнение с плацебо (коригирана средна) (95% CI)	-0,62 <sup>б</sup> (-0,76; -0,48)	-0,77 <sup>б</sup> (-0,91; -0,64)	N/A <sup>б</sup>
<b>Пациенти (%), при които се постига НbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	45,5 <sup>б</sup>	57,8 <sup>б</sup>	29,8
<b>Телесно тегло</b>			
Изходно (средно) в kg	88,7	85,4	86,7
% промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-3,7	-4,2	-1,2
Разлика в сравнение с плацебо (коригирана средна) (95% CI)	-2,5 <sup>б</sup> (-3,1; -1,9)	-2,9 <sup>б</sup> (-3,5; -2,3)	N/A <sup>б</sup>
<b>Тройна терапия с метформин и сулфанилурейни производни (26 седмици)</b>			
	<b>Канаглифлозин + метформин и сулфанилурейно производно</b>		<b>Плацебо + метформин и сулфанилурейно производно (N = 156)</b>
	<b>100 mg (N = 157)</b>	<b>300 mg (N = 156)</b>	
<b>НbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Изходна стойност (средна)	8,13	8,13	8,12
Промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-0,85	-1,06	-0,13
Разлика в сравнение с плацебо (коригирана средна) (95% CI)	-0,71 <sup>б</sup> (-0,90; -0,52)	-0,92 <sup>б</sup> (-1,11; -0,73)	N/A <sup>б</sup>
<b>Пациенти (%), при които се постига НbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	43,2 <sup>б</sup>	56,6 <sup>б</sup>	18,0
<b>Телесно тегло</b>			
Изходно (средно) в kg	93,5	93,5	90,8
% промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-2,1	-2,6	-0,7
Разлика в сравнение с плацебо (коригирана средна) (95% CI)	-1,4 <sup>б</sup> (-2,1; -0,7)	-2,0 <sup>б</sup> (-2,7; -1,3)	N/A <sup>б</sup>
<b>Допълнителна терапия към инсулин<sup>г</sup> (18 седмици)</b>			
	<b>Канаглифлозин + инсулин</b>		<b>Плацебо + инсулин (N = 565)</b>
	<b>100 mg (N = 566)</b>	<b>300 mg (N = 587)</b>	
<b>НbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Изходна стойност (средна)	8,33	8,27	8,20
Промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-0,63	-0,72	0,01
Разлика в сравнение с плацебо (коригирана средна) (95% CI)	-0,65 <sup>б</sup> (-0,73; -0,56)	-0,73 <sup>б</sup> (-0,82; -0,65)	N/A <sup>б</sup>
<b>Пациенти (%), при които се постига НbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	19,8 <sup>б</sup>	24,7 <sup>б</sup>	7,7
<b>Телесно тегло</b>			
Изходно (средно) в kg	96,9	96,7	97,7

% промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-1,8	-2,3	0,1
Разлика в сравнение с плацебо (коригирана средна) (97,5% CI)	-1,9 <sup>б</sup> (-2,2; -1,5)	-2,4 <sup>б</sup> (-2,8; -2,0)	N/A <sup>в</sup>
<b>Тройна терапия с метформин и ситаглиптин<sup>г</sup> (26 седмици)</b>			
	<b>Канаглифлозин + метформин и ситаглиптин<sup>ж</sup> (N = 107)</b>	<b>Плацебо + метформин и ситаглиптин (N = 106)</b>	
<b>НbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Изходна стойност (средна)	8,53	8,38	
Промяна от изходната стойност (коригирана средна)	-0,91	-0,01	
Разлика спрямо плацебо (коригирана средна) (95% CI)	-0,89 <sup>б</sup> (-1,19; -0,59)		
<b>Пациенти (%), достигнали НbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	32 <sup>е</sup>	12	
<b>Плазмена глюкоза на гладно (mg/dl)</b>			
Изходна стойност (средна)	186	180	
Промяна от изходната стойност (коригирана средна)	-30	-3	
Разлика спрямо плацебо (коригирана средна) (95% CI)	-27 <sup>б</sup> (-40; -14)		
<b>Телесно тегло</b>			
Изходна стойност (средна) в kg	93,8	89,9	
% промяна от изходната стойност (коригирана средна)	-3,4	-1,6	
Разлика спрямо плацебо (коригирана средна) (95% CI)	-1,8 <sup>б</sup> (-2,7; -0,9)		

<sup>а</sup> ITT популация въз основа на последното наблюдение в проучването преди приложение на животоспасяваща антидиабетна терапия.

<sup>б</sup>  $p < 0,001$  в сравнение с плацебо.

<sup>в</sup> Неприложимо

<sup>г</sup> Канаглифлозин като допълнителна терапия към инсулин (със и без други лекарствени продукти, понижаващи глюкозата).

<sup>д</sup> Канаглифлозин 100 mg, титриран до 300 mg

<sup>е</sup>  $p < 0.01$  в сравнение с плацебо

<sup>ж</sup> 90,7% от участниците в групата с канаглифлозин са титрирани до 300 mg

В допълнение на представените по-горе проучвания, резултатите от гликемичната ефикасност наблюдавани в 18-седмично подпроучване с комбинирана терапия със сулфанилурейно производно и в 26-седмично проучване с тройна терапия с метформин и пиоглитазон са подобни на тези, наблюдавани в други проучвания.

#### Активно-контролирани проучвания

Канаглифлозин се сравнява с глимепирид в комбинирана терапия с метформин и със ситаглиптин в тройна комбинация с метформин и сулфанилурейно производно (вж. таблица 5). Канаглифлозин 100 mg като двойна терапия с метформин дава подобни редукции на НbA<sub>1c</sub> спрямо изходната стойност, а дозата от 300 mg дава по-високи редукции ( $p < 0,05$ ) на НbA<sub>1c</sub> в сравнение с глимепирид, следователно показва не по-малка ефективност. По-малка част от пациентите, лекувани с канаглифлозин 100 mg (5,6%) и с канаглифлозин 300 mg (4,9%), са получили поне един епизод/пристъп на хипогликемия по време на 52-седмичното лечение в сравнение с групата, лекувана с глимепирид (34,2%). В проучване, сравняващо канаглифлозин 300 mg и ситаглиптин 100 mg в тройна комбинация с метформин и сулфанилурейно

производно, канаглифлозин показва не по-ниски ( $p < 0,05$ ) и по-високи ( $p < 0,05$ ) редукции на  $HbA_{1c}$  в сравнение със ситаглиптин. Случаите на епизоди/пристъпи на хипогликемия при канаглифлозин 300 mg и ситаглиптин 100 mg са съответно 40,7% и 43,2%. Наблюдават се значимо подобрение на телесното тегло и понижаване на систолното кръвно налягане както в сравнение с глимепирид, така и със ситаглиптин.

**Таблица 5: Резултати от активно-контролирани проучвания за ефикасност<sup>a</sup>**

<b>В сравнение с глимепирид в комбинирана терапия с метформин (52 седмици)</b>			
	<b>Канаглифлозин + метформин</b>		<b>Глимепирид (титриране) + метформин (N = 482)</b>
	<b>100 mg (N = 483)</b>	<b>300 mg (N = 485)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Изходна стойност (средна)	7,78	7,79	7,83
Промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-0,82	-0,93	-0,81
Разлика в сравнение с глимепирид (коригирана средна) (95% CI)	-0,01 <sup>б</sup> (-0,11; 0,09)	-0,12 <sup>б</sup> (-0,22; -0,02)	N/A <sup>в</sup>
<b>Пациенти (%), при които се постига HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	53,6	60,1	55,8
<b>Телесно тегло</b>			
Изходно (средно) в kg	86,8	86,6	86,6
% промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-4,2	-4,7	1,0
Разлика в сравнение с глимепирид (коригирана средна) (95% CI)	-5,2 <sup>б</sup> (-5,7; -4,7)	-5,7 <sup>б</sup> (-6,2; -5,1)	N/A <sup>в</sup>
<b>В сравнение със ситаглиптин в тройна комбинация с метформин и сулфанилурейно производно (52 седмици)</b>			
	<b>Канаглифлозин 300 mg + метформин и сулфанилурейно производно (N = 377)</b>		<b>Ситаглиптин 100 mg + метформин и сулфанилурейно производно (N = 378)</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Изходна стойност (средна)	8,12		8,13
Промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-1,03		-0,66
Разлика в сравнение със ситаглиптин (коригирана средна) (95% CI)	-0,37 <sup>б</sup> (-0,50; -0,25)		N/A <sup>в</sup>
<b>Пациенти (%), при които се постига HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	47,6		35,3
<b>Телесно тегло</b>			
Изходно (средно) в kg	87,6		89,6
% промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-2,5		0,3
Разлика в сравнение със ситаглиптин (коригирана средна) (95% CI)	-2,8 <sup>г</sup> (-3,3; -2,2)		N/A <sup>в</sup>

<sup>a</sup> ITT популация въз основа на последното наблюдение в проучването преди приложение на животоспасяваща антидиабетна терапия.

<sup>б</sup>  $p < 0,05$

<sup>в</sup> Неприложимо

<sup>г</sup>  $p < 0,001$

*Канаглифлозин като начална комбинирана терапия с метформин*

Канаглифлозин е оценен в комбинация с метформин като начална комбинирана терапия при пациенти с диабет тип 2, които не се подобряват с диета и физически упражнения.

Канаглифлозин 100 mg и канаглифлозин 300 mg в комбинация с метформин XR водят до статистически значимо по-голямо подобрене на HbA<sub>1c</sub> в сравнение със съответните дози канаглифлозин (100 mg и 300 mg) самостоятелно или само с метформин XR (таблица 6).

**Таблица 6: Резултати от 26-седмично активно-контролирано клинично проучване на канаглифлозин като начална комбинирана терапия с метформин\***

Показател за ефикасност	Метформин XR (N = 237)	Канаглифлозин 100 mg (N = 237)	Канаглифлозин 300 mg (N = 238)	Канаглифлозин 100 mg + метформин XR (N = 237)	Канаглифлозин 300 mg + метформин XR (N = 237)
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>					
Изходна стойност (средна)	8,81	8,78	8,77	8,83	8,90
Промяна от изходната стойност (коригирана средна)	-1,30	-1,37	-1,42	-1,77	-1,78
Разлика спрямо канаглифлозин 100 mg (коригирана средна) (95% CI) †				-0,40‡ (-0,59, -0,21)	
Разлика спрямо канаглифлозин 300 mg (коригирана средна) (95% CI) †					-0,36‡ (-0,56, -0,17)
Разлика спрямо метформин XR (коригирана средна) (95% CI) †		-0,06‡ (-0,26, 0,13)	-0,11‡ (-0,31, 0,08)	-0,46‡ (-0,66, -0,27)	-0,48‡ (-0,67, -0,28)
<b>Процент пациенти, достигнали HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	43	39	43	50 <sup>§§</sup>	57 <sup>§§</sup>
<b>Телесно тегло</b>					
Изходна стойност (средна) в kg	92,1	90,3	93,0	88,3	91,5
% промяна от изходната стойност (коригирана средна)	-2,1	-3,0	-3,9	-3,5	-4,2

Разлика спрямо метформин XR (коригирана средна) (95% CI) <sup>†</sup>		-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)
-----------------------------------------------------------------------	--	------------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

\* Популация с намерение за лечение (Intent-to-treat)

† Средна стойност на най-малките квадрати, коригирана по ковариати, включващи изходната стойност и стратификационен фактор

‡ Коригирано  $p = 0,001$

§ Коригирано  $p < 0,01$

§§ Коригирано  $p < 0,05$

### Специални популации

Канаглифлозин е добавен към текущото установено лечение на диабет (диета, монотерапия или комбинирано лечение) в три проучвания, проведени при специални популации (пациенти в старческа възраст, пациенти с eGFR от 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> до < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> и пациенти, страдащи от или с висок риск от сърдечносъдови заболявания).

#### *Старческа възраст*

Общо 714 пациенти от  $\geq 55$  години до  $\leq 80$  години (227 пациенти от 65 години до < 75 години и 46 пациенти от 75 години до  $\leq 80$  години) с неадекватен гликемичен контрол на текущото лечение на диабет (лекарствени продукти, понижаващи глюкозата и/или диета и упражнения) са участвали в двойносляпо, плацебо-контролирано проучване за период от 26 седмици. Наблюдавани са статистически значими ( $p < 0,001$ ) промени от изходното ниво на HbA<sub>1c</sub> в сравнение с плацебо, с -0,57% и -0,70% съответно за 100 mg и 300 mg (вж. точки 4.2 и 4.8).

#### *Пациенти с eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>*

При сборен анализ на данните от пациенти (N = 721) с изходна стойност на eGFR от 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> до < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, канаглифлозин дава клинично значими редуции на HbA<sub>1c</sub> в сравнение с плацебо, с -0,47% за канаглифлозин 100 mg и с -0,52% за канаглифлозин от 300 mg. Пациенти с изходна стойност на eGFR от 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> до < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, които са лекувани с канаглифлозин 100 mg и 300 mg, показват подобрения в процентната промяна на телесно тегло със средна стойност съответно -1,8% и -2,0% в сравнение с плацебо.

При сборен анализ на данни от пациенти (N = 348) със стойност на eGFR < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> на изходното ниво, канаглифлозин осигурява умерено понижаване на HbA<sub>1c</sub> в сравнение с плацебо, -0,23% за канаглифлозин 100 mg и -0,39% за канаглифлозин 300 mg.

Повечето пациенти с изходна стойност на eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> са на лечение с инсулин и/или сулфанилурейно производно. В съответствие с очакваното засилване на хипогликемията при добавяне на лекарствен продукт, който не се свързва с нея, към инсулин и/или сулфанилурейно производно, се наблюдава увеличаване на епизодите/пристъпите на хипогликемия и когато канаглифлозин е добавен към инсулин и/или сулфанилурейно производно (вж. точка 4.8).

### Глюкоза в плазмата на гладно

При четири плацебо-контролирани проучвания, лечението с канаглифлозин като монотерапия или като допълнителна терапия към един или два перорални лекарствени продукта, понижаващи глюкозата, е довело до средни промени от изходните стойности на FPG в сравнение с плацебо, възлизащи съответно на -1,2 mmol/l до -1,9 mmol/l за канаглифлозин 100 mg и -1,9 mmol/l до -2,4 mmol/l за канаглифлозин 300 mg. Тези понижения се запазват през целия период на лечение и са близо до максималните след първия ден на лечение.

### Постпрандиална глюкоза

При определяне на глюкозен профил, канаглифлозин като монотерапия или като допълнителна терапия към един или два перорални лекарствени продукти, понижаващи глюкозата, намалява изходните стойности на постпрандиалната глюкоза (PPG) съответно с -1,5 mmol/l до -2,7 mmol/l за канаглифлозин 100 mg и -2,1 mmol/l до -3,5 mmol/l за 300 mg в сравнение с плацебо, което се дължи на понижаването на концентрацията на глюкоза преди хранене и на намаленото отклонение на постпрандиална глюкоза.

### Телесно тегло

Канаглифлозин 100 mg и 300 mg като монотерапия и като двойна или тройна допълнителна терапия води до статистически значимо понижаване на процента на телесното тегло на 26-а седмица в сравнение с плацебо. При две 52-седмични активно-контролирани проучвания, сравняващи канаглифлозин с глимепирид и ситаглиптин, трайните и статистически значими средни понижения на процента на телесното тегло за канаглифлозин като допълнителна терапия към метформин са -4,2% и -4,7% съответно за канаглифлозин 100 mg и 300 mg, в сравнение с комбинация от глимепирид и метформин (1,0%) и -2,5% за канаглифлозин 300 mg в комбинация от метформин и сулфанилурейно производно в сравнение със ситаглиптин в комбинация с метформин и сулфанилурейно производно (0,3%).

Подгрупа пациенти (N = 208) от активно-контролираното проучване на двойна терапия с метформин, които са подложени на двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA) и компютърна томография (СТ) на корем за оценка на телесната структура, показват, че приблизително две трети от загубата на тегло при канаглифлозин се дължат на загуба на мастна тъкан, като се губят сходни количества висцерална и коремна подкожна мастна тъкан. Двеста и единадесет (211) пациенти от клиничното проучване при пациенти в старческа възраст са взели участие в подпроучване за телесната структура с използване на DXA анализ на телесната структура. То показва, че приблизително две трети от загубата на тегло, свързано с канаглифлозин, се дължи на загуба на мастна тъкан в сравнение с плацебо. Не се наблюдават значителни промени на костната плътност в трабекуларната и кортикалната кост.

### Кръвно налягане

В плацебо-контролирани проучвания лечението с канаглифлозин 100 mg и 300 mg води до средно понижаване на систоличното кръвно налягане съответно с -3,9 mmHg и -5,3 mmHg в сравнение с плацебо (-0,1 mmHg) и до по-слаб ефект върху диастоличното кръвно налягане със средни промени за канаглифлозин 100 mg и 300 mg от съответно -2,1 mmHg и -2,5 mmHg в сравнение с плацебо (-0,3 mmHg). Няма значими промени в сърдечната честота.

### Пациенти с изходни стойности на HbA<sub>1c</sub> > 10% до ≤ 12%

Подпроучване при пациенти с изходни стойности на HbA<sub>1c</sub> > 10% до ≤ 12% показва, че лечението с канаглифлозин като монотерапия води до понижение спрямо изходните стойности на HbA<sub>1c</sub> (без корекции за плацебо) -2,13% и -2,56% съответно за канаглифлозин 100 mg и 300 mg.

### Сърдечносъдови резултати в програмата CANVAS

Ефектът на канаглифлозин върху сърдечносъдовите събития при възрастни с диабет тип 2 с установено сърдечносъдово (СС) заболяване или с риск от ССЗ (два или повече СС рискови фактора) е оценен в програмата CANVAS (интегриран анализ на проучвания CANVAS и CANVAS-R). Тези проучвания са многоцентрови, многонационални, рандомизирани, двойнослепи, с паралелни групи, с подобни критерии за включване и изключване и пациентски популации. Програмата CANVAS сравнява риска от получаване на голямо нежелано сърдечносъдово събитие (Major Adverse Cardiovascular Event, MACE), определено като съставна крайна точка с компоненти сърдечносъдова смърт, нелетален миокарден инфаркт и



нелетален инсулт, между канаглифлозин и плацебо на фона на стандартни лечения на диабет и атеросклеротично сърдечносъдово заболяване.

В CANVAS участниците са рандомизирани 1:1:1 на лечение с канаглифлозин 100 mg, канаглифлозин 300 mg или съответното плацебо. В CANVAS-R участниците са рандомизирани 1:1 на лечение с канаглифлозин 100 mg или съответното плацебо, като е позволено титриране на дозата до 300 mg (въз основа на поносимостта и гликемичните нужди) след Седмица 13. Съпътстващите антидиабетни и антисклеротични терапии могат да се коригират в съответствие със стандартното лечение за тези заболявания.

Лекувани са общо 10 134 пациенти (4 327 в CANVAS и 5 807 в CANVAS-R; общо 4 344 са рандомизирани да получават плацебо и 5 790 канаглифлозин) с продължителност на експозиция средно 149 седмици (223 седмици в CANVAS и 94 седмици в CANVAS-R). Получен е витален статус при 99,6% от участниците в проучванията. Средната възраст е 63 години, а 64% са мъже. Шестдесет и шест процента от участниците имат анамнеза за установено сърдечносъдово заболяване, като 56% имат анамнеза за коронарна болест, 19% са с мозъчносъдова болест, а 21% с периферна съдова болест; 14% имат анамнеза за сърдечна недостатъчност.

Средната изходна стойност на HbA<sub>1c</sub> е 8,2%, средната продължителност на диабета е 13,5 години.

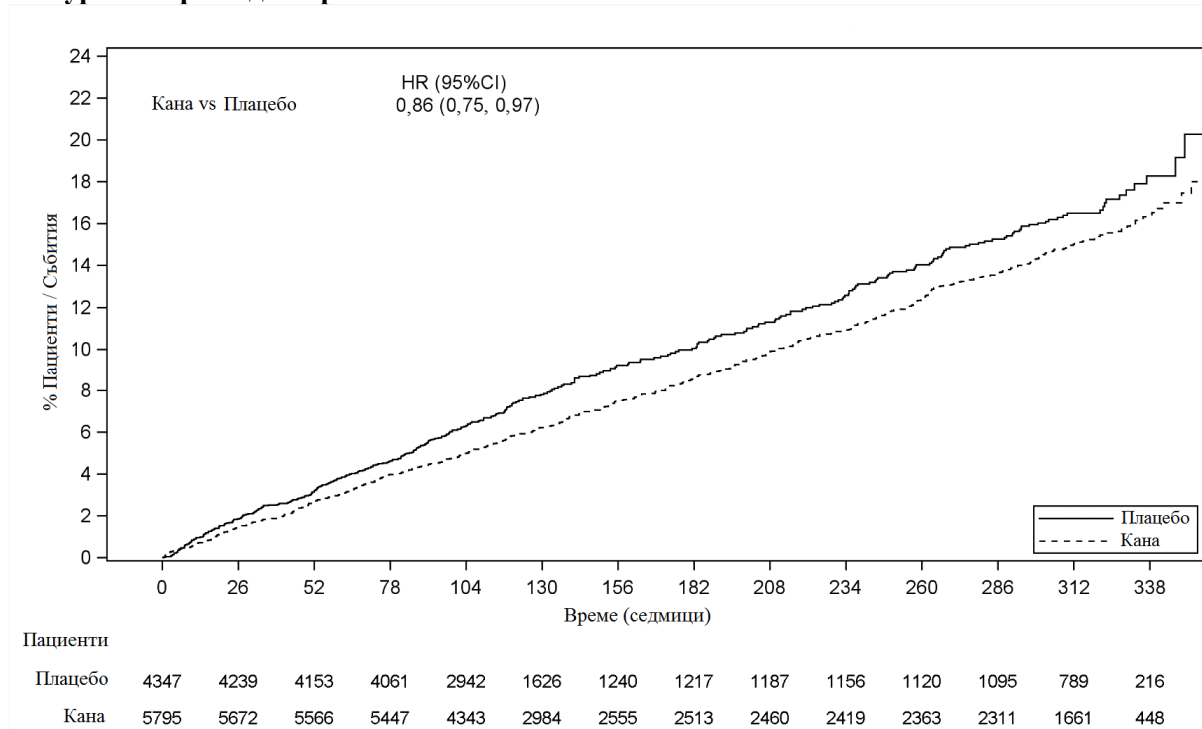
Изисква се пациентите да са с eGFR > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> при включване в проучването. Изходната бъбречна функция е нормална или леко нарушена при 80% от пациентите и умерено нарушена при 20% от пациентите (средна eGFR 77 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). На изходно ниво пациентите са лекувани с един или повече антидиабетен лекарствен продукт, включително метформин (77%), инсулин (50%) и сулфанилурейно производно (43%).

Първичната крайна точка в програмата CANVAS е времето до първа поява на MACE. Вторичните крайни точки в рамките на последователно изследване на условни хипотези са смъртност по всякакви причини и сърдечносъдова смъртност.

Пациентите в сборните групи на канаглифлозин (сборен анализ на канаглифлозин 100 mg, канаглифлозин 300 mg и канаглифлозин с постепенно възходящо титриране на дозата от 100 mg до 300 mg) имат по-ниска честота на MACE в сравнение с плацебо: 2,69 спрямо 3,15 пациенти на 100 пациентогодини (HR на сборния анализ: 0,86; 95% CI (0,75; 0,97)).

Въз основа на кривите на Kaplan-Meier за възникване на MACE, показани по-долу, намалението на MACE в групата с канаглифлозин се наблюдава още в Седмица 26 и се поддържа през останалата част на проучването (вж. Фигура 1).

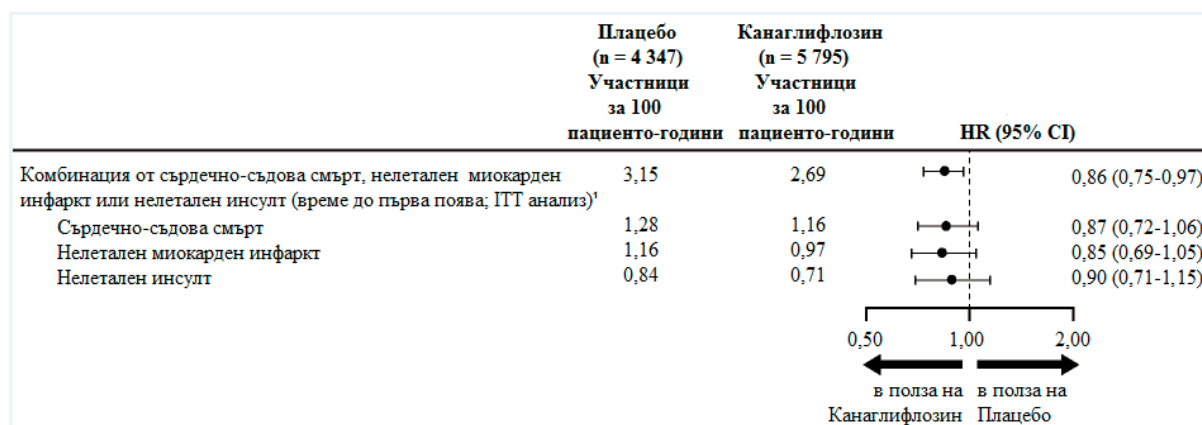
**Фигура 1: Време до първа поява на MACE**



Има 2 011 пациенти с eGFR от 30 до < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Резултатите за MACE от 30 до < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, от 30 до < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> и от 45 до < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> в тези подгрупи съответстват на общите резултати.

Всеки компонент на MACE допринася положително за общата съставна крайна точка, както е показано на Фигура 2. Резултатите за дозите от 100 mg и 300 mg канаглифлозин съответстват на резултатите за комбинираните дозови групи.

**Фигура 2: Ефект от лечението за първичната съставна крайна точка и нейните компоненти**



<sup>1</sup> p-стойност за превъзходство (2-странна) = 0,0158.

### Смъртност по всякакви причини в програмата CANVAS

В комбинираната група с канаглифлозин, HR за смъртността по всякакви причини спрямо плацебо е 0,87; 95% CI (0,74; 1,01).

## Сърдечна недостатъчност, налагаща хоспитализация в програма CANVAS

Канаглифлозин намалява риска от сърдечна недостатъчност, налагаща хоспитализация, в сравнение с плацебо (HR: 0,67; 95% CI (0,52; 0,87)).

## Бъбречни крайни точки в програма CANVAS

В периода до първото събитие, доказващо нефропатия (удвояване на серумния креатинин, необходимост от бъбречна заместителна терапия и бъбречна смърт), HR е 0,53 (95% CI: 0,33; 0,84) за канаглифлозин (0,15 събития на 100 пациентогодини) спрямо плацебо (0,28 събития на 100 пациентогодини). В допълнение канаглифлозин намалява прогресията на албуминурията с 25,8% спрямо плацебо 29,2% (HR: 0,73; 95% CI: 0,67; 0,79) при пациенти с нормоалбуминурия или микроалбуминурия на изходно ниво.

## Бъбречни резултати в проучването CREDESCENCE

Ефектът на канаглифлозин 100 mg върху бъбречните събития при възрастни с диабет тип 2 и диабетно бъбречно заболяване (ДБЗ) с изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR) от 30 до < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> и албуминурия (> 300 до 5 000 mg/g креатинин) е оценен в изпитването за клинична оценка „Канаглифлозин и бъбречни събития при диабет с установена нефропатия“ (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation Trial, CREDESCENCE). Това е многоцентрово, мултинационално, рандомизирано, двойносляпо, свързано със събития, плацебо-контролирано, паралелно групово проучване. Проучването CREDESCENCE сравнява риска от ДБЗ, дефинирано като включващо терминален стадий на бъбречна болест (ТСББ), двойно увеличение на серумния креатинин и бъбречна или сърдечносъдова смърт, между канаглифлозин 100 mg и плацебо при стандартни грижи за ДБЗ, включително инхибитор на ангиотензин преобразуващия ензим (ACEi) или блокер на ангиотензин рецептора (ARB). Канаглифлозин 300 mg не е изследван в това проучване.

В CREDESCENCE участниците са разпределени на случаен принцип в съотношение 1:1 на канаглифлозин 100 mg или плацебо, стратифицирани са по скринингов eGFR от 30 до <45, от 45 до < 60, от 60 до <90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Лечението с канаглифлозин 100 mg продължава при пациентите до започването на диализа или в случай на бъбречна трансплантация.

Общо 4 397 участници са лекувани и са с експозиция средно 115 седмици. Средната възраст е 63 години и 66% са мъже.

Средният HbA<sub>1c</sub> на изходно ниво е 8,3% и медианата на изходно ниво на уринен албумин/креатинин е 927 mg/g. Най-честите антихипергликемични средства (АХС), използвани на изходно ниво, са инсулин (65,5%), бигванидини (57,8%) и сулфанилурейни производни (28,8%). Почти всички участници (99,9%) са на ACEi или ARB при рандомизирането. Около 92% от участниците са на сърдечносъдови терапии (без ACEi/ARBs) на изходно ниво, като приблизително 60% приемат антитромботично средство (включително ацетилсалицилова киселина), а 69% са на статини.

Средната изходна eGFR е 56,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> и приблизително 60% от популацията е с eGFR на изходно ниво < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Делът на участниците с предходно СС заболяване е 50,4%; 14,8% са с анамнеза за сърдечна недостатъчност.

Първичната съставна крайна точка в проучването CREDESCENCE е времето до първа поява на ТСББ (дефинирано като eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, започване на хронична диализа или бъбречна трансплантация), двойно-увеличен серумен креатинин и бъбречна или СС смърт.

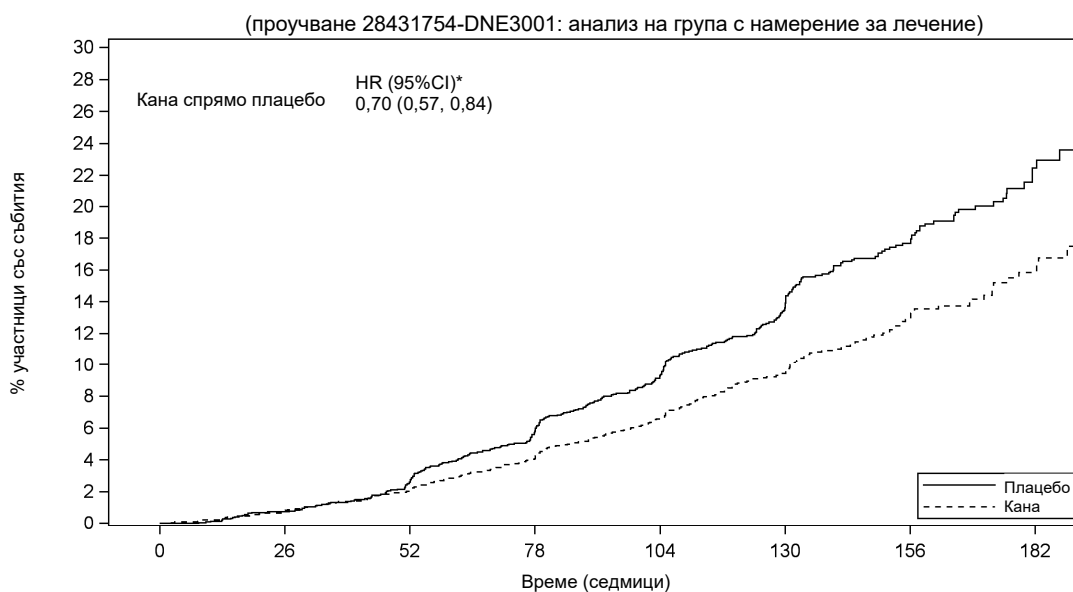
Канаглифлозин 100 mg значително намалява риска от първа поява на първичната съставна крайна точка на ТСББ, двойно-увеличение на серумния креатинин и бъбречна или СС смърт [p < 0,0001; HR: 0,70; 95% CI: 0,57, 0,84] (вж. фигура 4). Лечебният ефект е последователен в

рамките на подгрупите, включително всичките три eGFR нива и участниците със или без анамнеза за СС заболяване.

Въз основа на кривата на Kaplan-Meier за времето до първа поява на първичната съставна крайна точка, показана по-долу, лечебният ефект става забележим, като се започне от седмица 52 при канаглифлозин 100 mg и се поддържа до края на проучването (вж. фигура 3).

Канаглифлозин 100 mg значително намалява риска от сърдечносъдовите вторични крайни точки, както е показано на фигура 4.

**Фигура 3: CREDENCE: Време до първа поява на първичната съставна крайна точка**

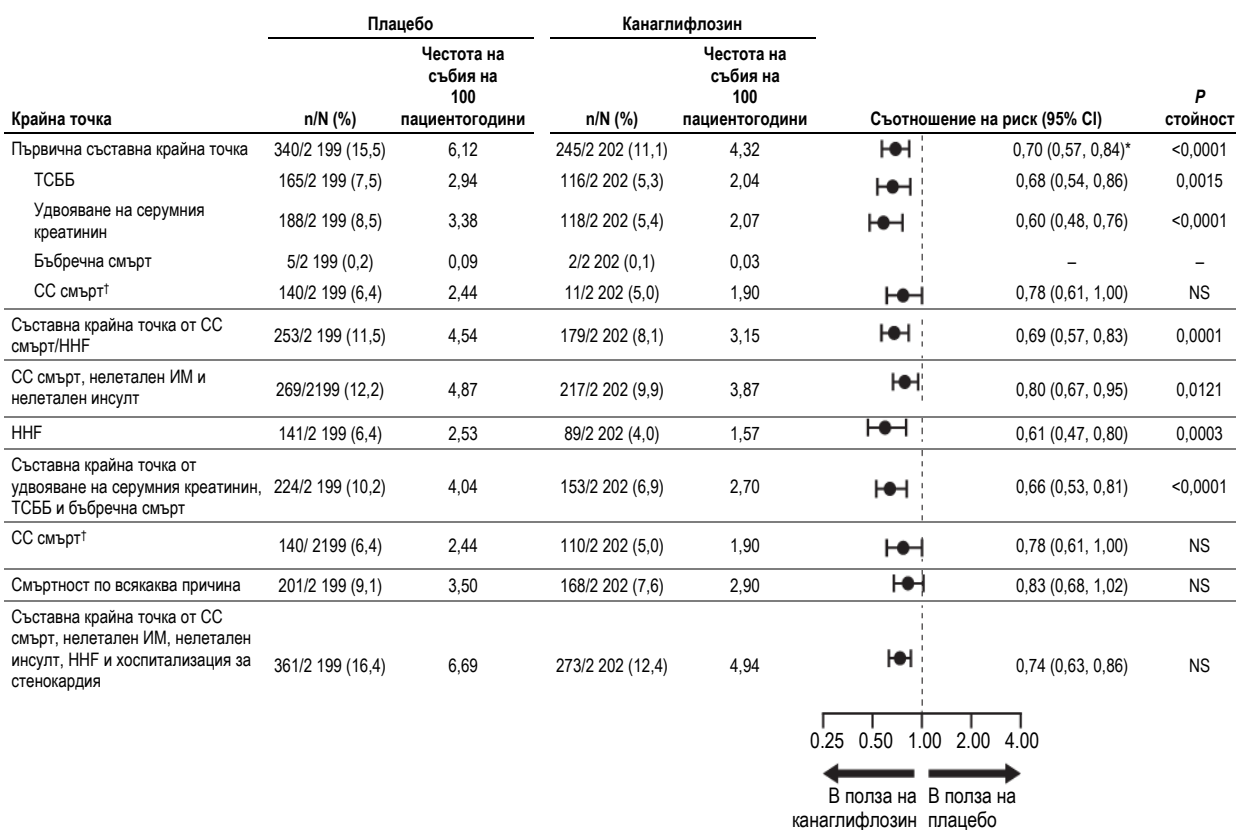


Участници в риск

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

\* 95% RCI (повторен доверителен интервал) за първичната крайна точка с фамилен тип I степен на грешка, контролирана при 2-странно ниво на значимост от 0,05.

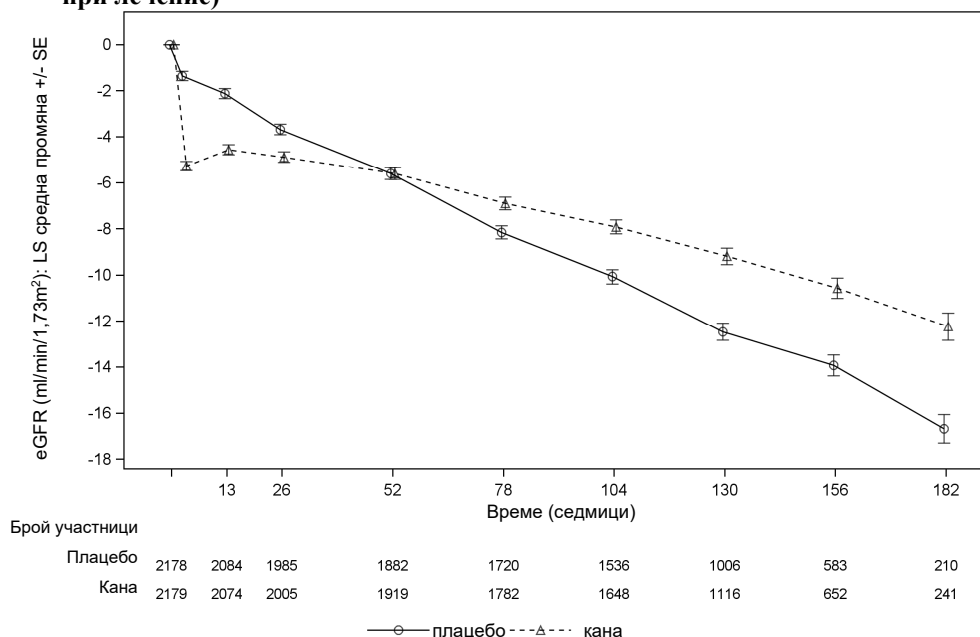
**Фигура 4: Терапевтичен ефект за първичната съставна крайна точка и нейните компоненти и вторичните крайни точки**



CI, доверителен интервал; ТСББ, терминален стадий на бъбречна болест; СС, сърдечносъдов; NS, незначим; ННФ, хоспитализация за сърдечна недостатъчност; ИМ, инфаркт на миокарда.  
 \*95% RCI (повторен доверителен интервал) за първичната крайна точка с фамилен тип I степен на грешка, контролирана при 2-странно ниво на значимост от 0,05.  
 Тестването за първичните и вторичните крайни точки за ефикасност е извършено с използване на 2-странно алфа ниво от съответно 0,022 и 0,38.  
 †СС смърт е представена като компонент на първичната съставна крайна точка и вторичната крайна точка, за която се извършва формално тестване на хипотезата.

Както е показано на фигура 5, eGFR при пациентите, лекувани с плацебо, показва прогресивно линейно понижаване с течение на времето; за разлика от това в групата с канаглифлозин се наблюдава рязко понижаване през седмица 3, последвано от намалено понижаване с течение на времето; след седмица 52 LS средното понижаване на eGFR е по-малко в групата на канаглифлозин, отколкото в групата на плацебо, и лечебният ефект се поддържа до края на лечението.

**Фигура 5: LS средна промяна от изходното ниво на eGFR с течение на времето (набор за анализ при лечение)**



В CREDENCE коефициентът на честота на нежеланите събития, свързани с бъбреците, е по-нисък в групата на канаглифлозин 100 mg в сравнение с групата на плацебо (5,71 и 7,91 на 100 пациентогодини съответно за канаглифлозин 100 mg и плацебо).

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с канаглифлозин в една или повече подгрупи на педиатричната популация при диабет тип 2 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

По същество фармакокинетиката на канаглифлозин е сходна при здрави доброволци и при пациенти с диабет тип 2. След перорално приложение на единична доза от 100 mg и 300 mg при здрави доброволци, канаглифлозин се абсорбира бързо, като максималната плазмена концентрация се постига 1 до 2 часа след приложение (медиана  $T_{max}$ ). Плазмената  $C_{max}$  и AUC на канаглифлозин се увеличават пропорционално на дозата от 50 mg до 300 mg. Привидният терминален полуживот ( $t_{1/2}$ ) (изразен като среден  $\pm$  стандартно отклонение) е  $10,6 \pm 2,13$  часа и  $13,1 \pm 3,28$  часа съответно за дозите от 100 mg и 300 mg. Стационарно състояние се постига след 4 до 5 дни прилагане на канаглифлозин от 100 mg до 300 mg веднъж дневно.

Канаглифлозин не проявява зависима от времето фармакокинетика и кумулира в плазмата до 36% след многократни дози от 100 mg и 300 mg.

### Абсорбция

Средната абсолютна перорална бионаличност на канаглифлозин е приблизително 65%. Приложението на богата на мазнини храна в комбинация с канаглифлозин не повлиява фармакокинетиката, следователно Invokana може да се приема със или без храна. Въпреки това, въз основа на потенциала да понижава отклонението на постпрандиална глюкоза, в резултат на забавената интестинална абсорбция на глюкоза, се препоръчва приемането на Invokana преди първото хранене за деня (вж. точки 4.2 и 5.1).

### Разпределение

Средният обем на разпределение на канаглифлозин в стационарно състояние след единична интравенозна инфузия при здрави доброволци е 83,5 литра, което предполага широко

разпределение в тъканите. Канаглифлозин се свързва във висока степен (99%) с плазмените протеини, предимно с албумин. Свързването с протеините не зависи от плазмените концентрации на канаглифлозин. Свързването с плазмените протеини не се повлиява значително при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.

### Биотрансформация

*O*-глюкуронирането е основният метаболитен път за елиминиране за канаглифлозин, който се глюкуронира главно чрез UGT1A9 и UGT2B4 до два неактивни *O*-глюкуронид метаболита. CYP3A4-медирият (оксидативен) метаболизъм на канаглифлозин при хора е минимален (приблизително 7%).

При *in vitro* проучвания, канаглифлозин не инхибира цитохром P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, или CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, нито индуцира CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 при по-високи от терапевтичните концентрации. Не е наблюдаван клинично значим ефект върху CYP3A4 *in vivo* (вж. точка 4.5).

### Елиминиране

След перорален прием на единична доза [<sup>14</sup>C] канаглифлозин от здрави доброволци 41,5%, 7,0%, и 3,2% от приетата радиоактивна доза се откриват в изпражненията съответно като канаглифлозин, хидроксилиран метаболит и *O*-глюкуронид метаболит. Ентерохепаталната циркулация на канаглифлозин е незначителна.

Приблизително 33% от приетата радиоактивна доза се екскретира в урината, предимно като *O*-глюкуронид метаболити (30,5%). По-малко от 1% от дозата се екскретира в урината като непроменен канаглифлозин. Бъбречният клирънс на дози от 100 mg и 300 mg канаглифлозин варира от 1,30 ml/min до 1,55 ml/min.

Канаглифлозин е вещество с нисък клирънс, със среден системен клирънс приблизително 192 ml/min при здрави доброволци след интравенозно приложение.

### Специални популации

#### *Бъбречно увреждане*

Открито проучване с прилагане на единична доза оценява фармакокинетиката на канаглифлозин 200 mg при пациенти с различна степен на бъбречно увреждане (класифицирани по CrCl по формулата на Cockcroft-Gault) в сравнение със здрави доброволци. В проучването са включени 8 пациенти с нормална бъбречна функция (CrCl  $\geq$  80 ml/min), 8 пациенти с лека степен на бъбречно увреждане (CrCl 50 ml/min до < 80 ml/min), 8 пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане (CrCl 30 ml/min до < 50 ml/min), 8 пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (CrCl < 30 ml/min), както и 8 пациенти с ТСББ на хемодиализа.

Наблюдава се умерено повишение на  $C_{max}$  на канаглифлозин със съответно 13%, 29% и 29% при пациенти с лека, умерена и тежка степен на бъбречно увреждане, но не и при пациенти на хемодиализа. В сравнение със здрави доброволци плазмената AUC на канаглифлозин се повишава с приблизително 17%, 63% и 50% при пациенти с лека, умерена и тежка степен на бъбречно увреждане, но остава сходна при пациенти с ТСББ и здрави хора.

Канаглифлозин се отстранява незначително чрез хемодиализа.

#### *Чернодробно увреждане*

В сравнение с хора с нормална чернодробна функция средните геометрични съотношения на  $C_{max}$  и AUC<sub>∞</sub> на канаглифлозин са съответно 107% и 110% при пациенти с леко чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh) и съответно 96% и 111% при пациенти с умерено чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh) след прием на единична доза от 300 mg канаглифлозин.

Тези разлики не се смятат за клинично значими. Няма клиничен опит при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (клас C по Child-Pugh).

#### *Старческа възраст ( $\geq 65$ години)*

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ възрастта не оказва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на канаглифлозин (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.8).

#### *Педиатрична популация*

Педиатрично проучване фаза 1 изследва фармакокинетиката и фармакодинамиката на канаглифлозин при деца и юноши на възраст  $\geq 10$  до  $< 18$  години със захарен диабет тип 2. Наблюдаваните фармакокинетични и фармакодинамични отговори съответстват на тези, установени при възрастни участници.

#### *Други специални популации*

##### **Фармакогенетика**

И двете УДФ-глюкуронил трансферази UGT1A9 и UGT2B4 са обект на генетичен полиморфизъм. В сборен анализ на клинични данни при носители на UGT1A9\*1/\*3 са наблюдавани повишени стойности на AUC на канаглифлозин с 26% и при носители на UGT2B4\*2/\*2 с 18%. Не се очаква тези увеличения на експозицията на канаглифлозин да бъдат клинично значими. Ефектът при хомозиготните (UGT1A9\*3/\*3, честота  $< 0,1\%$ ) е вероятно по-изразен, но не е проучван.

Полът, расовата/етническата принадлежност или индексът на телесната маса не оказват клинично значим ефект върху фармакокинетиката на канаглифлозин въз основа на популационен фармакокинетичен анализ.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

Канаглифлозин не показва ефекти върху фертилитета и ранното ембрионално развитие на плъхове при експозиции до 19 пъти експозицията при максимална препоръчителна доза при хора (maximum recommended human dose, MRHD).

При проучване за ембриофеталното развитие при плъхове е наблюдавано забавяне в осификацията на метатарзалните кости при системна експозиция 73 пъти и 19 пъти по-висока от клиничната експозиция при дози от 100 mg и 300 mg. Не е известно дали забавянето на осификацията може да се отдаде на ефектите на канаглифлозин върху калциевата хомеостаза, наблюдавани при възрастни плъхове. Забавяне на осификацията също е наблюдавано при комбинацията от канаглифлозин и метформин, което е по-значимо, отколкото при монотерапия с метформин при експозиции на канаглифлозин 43 пъти и 12 пъти по-високи от клиничната експозиция при дози от 100 mg и 300 mg.

В проучване за пренаталното и постнаталното развитие при плъхове канаглифлозин, прилаган на женските плъхове от 6-и гестационен ден до 20-и ден на лактация, е довел до намалено тегло на мъжките и женските малки при токсични дози за майката  $> 30$  mg/kg дневно (експозиции  $\geq 5,9$  пъти по-високи от експозицията на канаглифлозин при MRHD). Токсичността за майката е ограничена до намалено наддаване на телесното тегло.

Проучване при млади плъхове, третирани с канаглифлозин от ден 1 до ден 90 след раждането не показва повишена чувствителност в сравнение с ефектите, наблюдавани при възрастни плъхове. Въпреки това, е забелязана дилатация на бъбречното легенче с ниво, при които не се



наблюдават нежелани ефекти (No Observed Effect Level, NOEL), при експозиции 2,4 пъти и 0,6 пъти клиничната експозиция, съответно при дози от 100 mg и 300 mg, и не напълно обратима в рамките на приблизително един месец възстановителен период. Тъй като функционалното съзряване на бъбреците при плъхове продължава до 6-седмична възраст, трайните ренални находки при млади плъхове най-вероятно се дължат на намалената способност на развиващите се бъбреци на плъховете да се справят с увеличения обем на урината, свързан с канаглифлозин.

Канаглифлозин не увеличава честотата на тумори при мишки от двата пола в двугодишно проучване при дози 10, 30 и 100 mg/kg. Най-високата доза от 100 mg/kg представлява до 14 пъти клиничната доза от 300 mg, въз основа на AUC експозицията. Канаглифлозин увеличава честотата на тестикуларни клетъчни тумори на Leydig при мъжки плъхове при всички проучвани дози (10, 30 и 100 mg/kg); най-ниската доза от 10 mg/kg е приблизително 1,5 пъти клиничната доза от 300 mg въз основа на AUC експозицията. По-високите дози канаглифлозин (100 mg/kg) при мъжки и женски плъхове повишават честотата на феохромоцитомите и бъбречни тубулни тумори. Въз основа на AUC експозицията, NOEL от 30 mg/kg/ден за феохромоцитомите и бъбречни тубулни тумори е приблизително 4,5 пъти експозицията при дневна клинична доза от 300 mg. Въз основа на предклинични и клинични механистични проучвания, клетъчните тумори на Leydig, бъбречните тубулни тумори и феохромоцитомите се считат за специфични за плъховете. Бъбречните тубулни тумори и феохромоцитомите при плъхове, причинени от канаглифлозин, най-вероятно се дължат на малабсорбция на въглехидрати вследствие на интестинална SGLT1 инхибиторна активност в червата на плъховете; проведените механистични клинични проучвания не показват малабсорбция на въглехидрати при хората при прием на дози канаглифлозин до два пъти по-високи от максималната препоръчителна клинична доза. Клетъчните тумори на Leydig се асоциират с повишаването на лутеинизиращия хормон (LH), което е известен механизъм за образуване на клетъчни тумори на Leydig при плъхове. По време на 12-седмично проучване нестимулираният LH не се е повишил при пациенти от мъжки пол, лекувани с канаглифлозин.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Лактоза  
Микрокристална целулоза  
Хидроксипропилцелулоза  
Кроскармелоза натрий  
Магнезиев стеарат

#### Филмово покритие

#### Invokana 100 mg филмирани таблетки

Поли(винилов алкохол)  
Титанов диоксид (E171)  
Макрогол 3350  
Талк  
Железен оксид, жълт (E172)

### Invokana 300 mg филмирани таблетки

Поли(винилов алкохол)  
Титанов диоксид (E171)  
Макрогол 3350  
Талк

#### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

#### **6.3 Срок на годност**

3 години

#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Поливинилхлорид/алуминиев (PVC/Al) перфориран блистер с единични дози  
Опаковки от 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 и 100 x 1 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

#### Invokana 100 mg филмирани таблетки

EU/1/13/884/001 (10 филмирани таблетки)  
EU/1/13/884/002 (30 филмирани таблетки)  
EU/1/13/884/003 (90 филмирани таблетки)  
EU/1/13/884/004 (100 филмирани таблетки)

#### Invokana 300 mg филмирани таблетки

EU/1/13/884/005 (10 филмирани таблетки)  
EU/1/13/884/006 (30 филмирани таблетки)  
EU/1/13/884/007 (90 филмирани таблетки)  
EU/1/13/884/008 (100 филмирани таблетки)

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 15 ноември 2013 г.

Дата на последно подновяване: 26 юли 2018 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Invokana 100 mg филмирани таблетки  
Invokana 300 mg филмирани таблетки  
канаглифлозин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат, съответстващ на 100 mg канаглифлозин.  
Всяка таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат, съответстващ на 300 mg канаглифлозин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Лактоза  
Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирана таблетка  
10 x 1 филмирани таблетки  
30 x 1 филмирани таблетки  
90 x 1 филмирани таблетки  
100 x 1 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:



**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/13/884/001 (100 mg – 10x1 филмирани таблетки)  
EU/1/13/884/002 (100 mg – 30x1 филмирани таблетки)  
EU/1/13/884/003 (100 mg - 90x1 филмирани таблетки)  
EU/1/13/884/004 (100 mg - 100x1 филмирани таблетки)  
EU/1/13/884/005 (300 mg - 10x1 филмирани таблетки)  
EU/1/13/884/006 (300 mg - 30x1 филмирани таблетки)  
EU/1/13/884/007 (300 mg - 90x1 филмирани таблетки)  
EU/1/13/884/008 (300 mg - 100x1 филмирани таблетки)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

invokana 100 mg  
invokana 300 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Invokana 100 mg таблетки  
Invokana 300 mg таблетки  
канаглифлозин

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### Invokana 100 mg филмирани таблетки Invokana 300 mg филмирани таблетки канаглифлозин (canagliflozin)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Invokana и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Invokana
3. Как да приемате Invokana
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Invokana
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Invokana и за какво се използва

Invokana съдържа активното вещество канаглифлозин, което принадлежи към група лекарства, които понижават кръвната захар.

Invokana се използва:

- за лечение на възрастни със захарен диабет тип 2.

Това лекарство действа, като повишава отделянето на захар от организма Ви чрез урината. По този начин се намалява количеството захар в кръвта Ви и това може да помогне за предотвратяване на сърдечно заболяване при пациенти със захарен диабет тип 2 (ЗДТ2). То също така помага за забавяне на влошаването на функцията на бъбреците при пациенти със ЗДТ2 чрез механизъм отвъд понижаване на кръвната захар.

Invokana може да се използва самостоятелно или в комбинация с други лекарства за лечение на диабет тип 2 (като например метформин, инсулин, инхибитор на дипептидил пептидаза-4 (DPP-4) [като например ситаглиптин, саксаглиптин или линаглиптин], сулфанилурийно производно [като например глимепирид или глипизид] или пиоглитазон). Вие може вече да приемате едно или повече от тези лекарства за лечение на Вашия диабет тип 2.

Важно е да продължите да следвате съветите на Вашия лекар или медицинска сестра относно диетата и физическата си активност.

#### Какво представлява захарен диабет тип 2?

Захарен диабет тип 2 е заболяване, при което Вашият организъм не произвежда достатъчно инсулин или инсулинът, който Вашият организъм произвежда, не функционира достатъчно добре. Също така е възможно организъмът Ви да произвежда прекалено много захар. В резултат на това в кръвта се натрупва захар (глюкоза). Това може да доведе до сериозни заболявания, като сърдечни заболявания, бъбречна недостатъчност, слепота и ампутация.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Invokana

### Не приемайте Invokana

- ако сте алергични към канаглифлозин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Invokana и по време на лечението:

- за това какво да направите, за да се предпазите от обезводняване (вижте точка 4 за признаците на дехидратация)
- ако имате захарен диабет тип 1, защото Invokana не трябва да се използва за лечение на това заболяване.
- при бърза загуба на тегло, гадене или повръщане, болки в стомаха, прекомерна жажда, учестено и дълбоко дишане, прояви на обърканост, необичайна сънливост или умора, дъх със сладка миризма, сладък или метален вкус в устата или променена миризма на урината или потта, говорете с лекар или отидете до най-близката болница веднага. Тези симптоми може да са признак на „диабетна кетоацидоза“ – рядко, но сериозно, понякога животозастрашаващо усложнение, което може да се развие при хора с диабет поради повишена концентрация на „кетонни тела“ в урината или кръвта, което се установява при лабораторни изследвания. Рискът за развитие на диабетна кетоацидоза може да се повиши при продължително гладуване, прекомерна консумация на алкохол, дехидратация, внезапно намаляване на дозата на инсулина или повишена нужда от инсулин вследствие на голяма операция или сериозно заболяване.
- ако имате диабетна кетоацидоза (усложнение на диабета, характеризиращо се с висока кръвна захар, бърза загуба на тегло, гадене или повръщане). Invokana не трябва да се използва за лечение на това заболяване.
- ако имате сериозни проблеми с бъбреците или сте на диализа
- ако имате сериозни проблеми с черния дроб
- ако някога сте имали сериозно сърдечно заболяване или ако сте имали инсулт
- ако приемате лекарства за понижаване на кръвното налягане (антихипертензивни лекарства) или някога сте имали ниско кръвно налягане (хипотония). Допълнителна информация е предоставена по-долу в „Други лекарства и Invokana“
- ако сте имали ампутация на долен крайник
- важно е да преглеждате ходилата си редовно и да се придържате към всички други съвети по отношение на грижата за ходилата и адекватната хидратация, дадени от Вашия медицински специалист. Трябва незабавно да уведомите Вашия лекар, ако забележите появата на рани или промяна в цвета, или ако изпитвате повишена чувствителност или болка в ходилата. Някои проучвания сочат, че приемът на канаглифлозин може да допринесе за риска от ампутация на долен крайник (предимно ампутации на пръст или стъпалото до петата).
- незабавно говорете с Вашия лекар, ако развиете комбинация от симптоми на болка, чувствителност, зачервяване или подуване на гениталиите или областта между гениталиите и ануса с повишена температура или чувство на общо неразположение. Тези симптоми могат да бъдат признак за рядка, но сериозна или дори животозастрашаваща инфекция, наречена некротизиращ фасциит на перинеума или гангрена на Фурние, която разрушава тъканта под кожата. Гангрена на Фурние трябва незабавно да се лекува.
- ако имате признаци на генитална гъбична инфекции като дразнене, сърбеж, необичаен секрет или миризма.
- ако имате сериозна инфекция на бъбреците или пикочните пътища с повишена температура. Вашият лекар може да Ви каже да спрете приема на Invokana, докато се възстановите.

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете това лекарство.

### **Бъбречна функция**

Бъбречната Ви функция ще бъде изследвана чрез кръвен тест, преди да започнете и докато приемате това лекарство.

### **Глюкоза в урината**

Поради начина на действие на това лекарство, урината Ви ще показва положителен резултат за захар (глюкоза), докато го приемате.

### **Деца и юноши**

Invokana не се препоръчва за деца и юноши под 18 години.

### **Други лекарства и Invokana**

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това се налага, тъй като това лекарство може да повлияе на действието на други лекарства. Също така някои лекарства могат да повлияят на действието на това лекарство.

Специално уведомете лекаря си, ако приемате някое от следните лекарства:

- други антидиабетни средства - инсулин или сулфанилурейно производно (като глимепирид или глипизид) – Вашият лекар може да намали дозата Ви, за да не се понижи твърде много кръвната Ви захар (хипогликемия)
- лекарства за понижаване на кръвното налягане (антихипертензивни средства), включително диуретици (лекарства, които се използват за отстраняване на излишната вода в организма, познати още като обезводняващи таблетки), тъй като това лекарство може също да понижи Вашето кръвно налягане чрез отстраняване на излишната вода в организма. Възможните признаци на прекомерна загуба на течност от организма са описани в точка 4.
- жълт кантарион (билково лекарство за лечение на депресия)
- карбамазепин, фенитоин или фенобарбитал (лекарства за контрол на епилептични пристъпи)
- ефавиренц или ритонавир (лекарства за лечение на ХИВ-инфекции)
- рифампицин (антибиотик за лечение на туберкулоза)
- холестирамин (лекарство за намаляване нивата на холестерола в кръвта). Вижте точка 3 „Как да приемате Invokana.
- дигоксин или дигитоксин (лекарства за лечение на определени сърдечни заболявания). Може да се наложи измерване на нивата на дигоксин или дигитоксин в кръвта, в случай че се приемат с Invokana.
- дабигатран (лекарство, разреждащо кръвта, което намалява риска от образуване на съсиреци.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата или по време на употребата на това лекарство. Invokana не трябва да се прилага по време на бременност. Посъветвайте се с Вашия лекар за най-добрия начин за преустановяване приема на Invokana и контрол на кръвната Ви захар, веднага след като разберете, че сте бременна.

Не използвайте това лекарство, ако кърмите. Посъветвайте се с Вашия лекар дали да се преустанови лечението с това лекарство или да се преустанови кърменето.

### **Шофиране и работа с машини**

Invokana не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране, каране на колело и работа с инструменти или машини. Има данни обаче за световъртеж или замайване, които могат да повлияят на способността Ви за шофиране, каране на колело или работа с инструменти или машини.

Приемът на Invokana с други лекарства за лечение на диабет, наречени сулфанилурейни производни (като глимепирид и глипизид), или с инсулин може да увеличи риска от прекомерно понижаване на кръвната захар (хипогликемия). Симптомите включват замъгляване на зрението, изтръпване на устните, треперене, изпотяване, бледност, промяна в настроението, чувство на безпокойство или обърканост. Това може да повлияе на способността Ви да шофирате, да карате колело и да използвате инструменти или машини. Информирайте незабавно Вашия лекар, ако имате някакви признаци на ниска кръвна захар.

### **Invokana съдържа лактоза**

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, говорете с Вашия лекар, преди да започнете да приемате това лекарство.

### **Invokana съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. практически не съдържа натрий.

## **3. Как да приемате Invokana**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### **Колко да приемате**

- Препоръчителната начална доза Invokana е една таблетка от 100 mg дневно. Вашият лекар ще прецени дали да увеличи Вашата доза на 300 mg.
- Вашият лекар може да ограничи дозата Ви до 100 mg, ако имате проблем с бъбреците.
- Вашият лекар ще предпише подходящата за Вас доза.

### **Прием на това лекарство**

- Гълтайте таблетката цяла, с вода.
- Може да приемате таблетката със или без храна. Най-добре е да приемате таблетката преди първото хранене за деня.
- Опитайте се да я приемате по едно и също време на деня. Това ще Ви подсеща да я приемате.
- Ако Вашият лекар Ви е предписал канаглифлозин заедно със секвестрант на жлъчните киселини като холестирамин (лекарства за понижаване на холестерола), трябва да приемате канаглифлозин най-малко 1 час преди или 4 до 6 часа след приема на секвестранта на жлъчните киселини.

Вашият лекар може да Ви предпише Invokana заедно с друго лекарство, понижаващо кръвната захар. Не забравяйте да приемате всички лекарства точно както Ви е казал Вашият лекар, за да постигнете най-добрите за здравето си резултати.

### **Диета и физически усилия**

За да контролирате Вашия диабет, Вие също така трябва да спазвате съветите на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра относно диетата и физическите упражнения. По-специално, ако спазвате диета за диабетици за контрол на теглото, продължавайте да я спазвате, докато приемате това лекарство.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза**

Ако сте приели повече от необходимата доза от това лекарство, говорете с лекар или отидете до най-близката болница веднага.

### **Ако сте пропуснали да приемете Invokana**

- Ако сте забравили да приемете доза, направете го веднага щом си спомните. Ако обаче приближава времето за приемане на следващата доза, не приемайте пропуснатата.

- Не вземайте двойна доза (две дози в един и същи ден), за да компенсирате пропуснатата доза.

#### **Ако сте спрели приема на Invokana**

Ако спрете приема на това лекарство, кръвната Ви захар може да се повиши. Не спирайте приема на лекарството, без първо да говорите с лекаря си.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Спрете приема на Invokana и говорете с лекар или отидете до най-близката болница веднага, ако имате някоя от следните сериозни нежелани реакции:**

##### **Тежка алергична реакция (редки, може да засегнат до 1 на 1 000 души)**

Възможните признаци на тежката алергична реакция може да включват:

- подуване на лицето, устните, устата, езика или гърлото, което може да доведе до затруднено дишане или преглъщане.

##### **Диабетна кетоацидоза (редки, може да засегнат до 1 на 1 000 души)**

Това са признаците на диабетна кетоацидоза (вижте също точка 2):

- повишени нива на кетонни тела в урината или кръвта Ви
- бърза загуба на тегло
- гадене или повръщане
- болки в стомаха
- прекомерна жажда
- учестено и дълбоко дишане
- обърканост
- необичайна сънливост или умора
- дъх със сладка миризма, сладък или метален вкус в устата или необичайна миризма на урината или потта.

Това може да се случи, независимо от нивото на кръвната захар. Диабетна кетоацидоза може да се появи по-често при влошаване на бъбречната функция. Вашият лекар може да реши временно или окончателно да спре лечението с Invokana.

##### **Обезводняване (нечести, може да засегнат до 1 на 100 души)**

- прекомерна загуба на течности (обезводняване). Среща се по-често при възрастни хора (на възраст 75 и повече години), хора с бъбречни проблеми и хора, които приемат обезводняващи таблетки (диуретици).

Възможни признаци на обезводняване са:

- усещане за световъртеж и замаяност
- загуба на съзнание (припадък), чувство на замаяност или слабост при изправяне
- силна сухота или лепнене на устата, силна жажда
- силна отпадналост или умора
- отделяне на твърде малко или никаква урина
- учестена сърдечна дейност.



**Информирайте Вашия лекар възможно най-бързо, в случай че забележите някоя от следните нежелани реакции:**

**Хипогликемия (много чести, може да засегнат повече от 1 на 10 души)**

- понижена кръвна захар (хипогликемия) – при прием на това лекарство с инсулин или сулфанилурейно производно (като глимепирид или глипизид).  
Възможни признаци на понижена кръвна захар са:
  - замъгляване на зрението
  - изтръпване на устните
  - треперене, изпотяване, бледност
  - промяна в настроението или чувство на безпокойство или обърканост.

Вашият лекар ще ви каже как да се справите с понижаването на кръвната захар и какво да правите, ако имате някои от изброените по-горе признаци.

**Инфекции на пикочните пътища (чести, може да засегнат до 1 на 10 души)**

- Това са признаци на сериозна инфекция на пикочните пътища, напр.:
  - повишена температура и/или втрисане
  - парене при уриниране
  - болка в гърба или кръста.

Въпреки че е нечест признак, ако забележите кръв в урината, незабавно кажете на Вашия лекар.

**Други нежелани реакции:**

**Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)**

- гъбична инфекция на влагалището.

**Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)**

- обрив или зачервяване на пениса или препуциума (гъбична инфекция)
- промяна в уринирането (включително по-често уриниране или отделяне на по-голямо количество урина от обичайно, спешна нужда от уриниране, както и нужда от уриниране през нощта)
- запек
- жажда
- гадене
- кръвните изследвания могат да покажат промени в нивата на мазнините (холестерол) и увеличен брой на червените кръвни клетки (хематокрит).

**Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)**

- обрив или зачервяване на кожата – може да сърби и да включва подутини, сълзене или мехури
- уртикария
- кръвните изследвания може да покажат промени, свързани с бъбречната функция (повишени креатинин или урея) или повишени нива на калия
- кръвните изследвания могат да покажат увеличение на нивото на фосфат в кръвта
- костна фрактура
- бъбречна недостатъчност (основно в резултат от загубата на твърде много течности от Вашия организъм)
- ампутация на долен крайник (предимно на пръст), особено ако при Вас има висок риск от сърдечно заболяване.
- фимоза – затруднение при издърпване назад на препуциума (кожата, която покрива главичката на пениса).
- кожни реакции след излагане на слънце.

**С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)**

- некротизиращ фасциит на перинеума или гангрена на Фурние, сериозна инфекция на гениталиите или областта между гениталиите и ануса.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Invokana**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка съответно след „EXP” и „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не използвайте Invokana, ако забележите, че опаковката е повредена или показва признаци на фалшифициране.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Invokana**

- Активно вещество: канаглифлозин.
  - Всяка таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат, еквивалентен на 100 mg или 300 mg канаглифлозин.
- Други съставки:
  - ядро на таблетката: лактоза (вижте точка 2 „Invokana съдържа лактоза“), микрокристална целулоза, хидроксипропилцелулоза, кроскармелоза натрий и магнезиев стеарат;
  - филмово покритие: поли(винилов алкохол), титанов диоксид (E171), макрогол 3350 и талк. Таблетките от 100 mg съдържат също и железен оксид, жълт (E172).

### **Как изглежда Invokana и какво съдържа опаковката**

- Филмираните таблетки (таблетките) Invokana от 100 mg са жълти, с форма на капсула, с дължина 11 mm, маркирани със „CFZ“ от едната страна и със „100“ от другата.
- Филмираните таблетки (таблетките) Invokana от 300 mg са бели, с форма на капсула, с дължина 17 mm, маркирани със „CFZ“ от едната страна и с „300“ от другата.

Invokana се предлага в PVC/алуминиеви перфорирани блистери с единични дози. Предлагат се картонени опаковки от 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 или 100 x 1 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **Притежател на разрешението за употреба**

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

**Производител**  
Janssen-Cilag SpA  
Via C. Janssen  
Borgo San Michele  
04100 Latina  
Италия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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

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

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

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

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

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

**Malta**  
AM MANGION LTD.  
Tel: +356 2397 6333

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: 1 800 709 122  
medinfo@its.jnj.com

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката {месец ГГГГ}.**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.