

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Invokana 100 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

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.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Invokana е показан при възрастни на 18 и повече години със захарен диабет тип 2 за подобряване на гликемичния контрол като:

Монотерапия

Когато само с диета и физически упражнения не се постига задоволителен гликемичен контрол при пациенти, за които се счита, че употребата на метформин е неподходяща поради непоносимост или противопоказания.

Допълнителна терапия

Допълнителна терапия към други лекарствени продукти, понижаващи глюкозата, включително инсулин, когато те, в комбинация с диета и упражнения, не постигат задоволителен гликемичен контрол (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.1 за наличните данни за различни допълнителни терапии).

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 eGFR \geq 60 ml/min/1,73 m² или

CrCl \geq 60 ml/min и се нуждаят от строг гликемичен контрол, дозата може да бъде увеличена на 300 mg веднъж дневно перорално (вж. по-долу и точка 4.4).

Трябва да се внимава, когато се увеличава дозата при пациенти \geq 75-годишна възраст, пациенти с установено сърдечно-съдово 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 канаглифлозин (вж. точка 4.4).

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

Пациенти в старческа възраст (\geq 65 години)

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

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с eGFR от 60 ml/min/1,73 m² до < 90 ml/min/1,73 m² или CrCl от 60 ml/min до < 90 ml/min, не се налага коригиране на дозата.

Не трябва да се започва лечение с канаглифлозин при пациенти с eGFR < 60 ml/min/1,73 m² или CrCl < 60 ml/min. При пациенти, които понасят добре канаглифлозин, и при които eGFR е постоянно под 60 ml/min/1,73 m² или CrCl под 60 ml/min, дозата на канаглифлозин трябва да се коригира до или да се поддържа на 100 mg веднъж дневно. Канаглифлозин трябва да се преустанови, когато eGFR е постоянно под 45 ml/min/1,73 m² или CrCl е постоянно под 45 ml/min (вж. точки 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2).

Канаглифлозин също така не трябва да се прилага при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (ТБН) или при пациенти на диализа, тъй като не се очаква да бъде ефективен при такива популации (вж. точки 4.4 и 5.2).

Пациенти с 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

Invoкана трябва да се приема перорално веднъж дневно, за предпочитане преди първото хранене за деня. Таблетките трябва да се поглъщат 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

Общи

Invokana не е проучван при пациенти с диабет тип 1 и затова не се препоръчва за употреба при тези пациенти.

Invokana не трябва да се използва за лечение на диабетна кетоацидоза, тъй като не е ефективен при това показание.

Употреба при пациенти с бъбречно увреждане

Ефикасността на канаглифлозин е зависима от бъбречната функция и е намалена при пациенти с умерено бъбречно увреждане, и вероятно липсва при пациенти с тежко 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 от 300 mg. Освен това при такива пациенти са регистрирани 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 $CrCl < 60 \text{ ml/min}$ и канаглифлозин не трябва да се използва при пациенти с $eGFR < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ или $CrCl < 45 \text{ ml/min}$ (вж. точка 4.2). Канаглифлозин не е проучван при тежко бъбречно увреждане ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ или $CrCl < 30 \text{ ml/min}$) или ТБН.

Препоръчва се наблюдение на бъбречната функция, както следва:

- преди започване на 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
- при бъбречна функция, клоняща към умерено бъбречно увреждане, поне два до четири пъти годишно. Ако бъбречната функция се влошава постоянно под $eGFR < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ или $CrCl < 45 \text{ ml/min}$, лечението с канаглифлозин трябва да се преустанови.

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 втресъдовия 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 дозата от 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 сърдечно-съдово 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 (≥ 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 втресъдовия 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 с канаглифлозин, до коригиране на състоянието. При прекъсване на лечението трябва да се обмисли по-често проследяване на кръвната глюкоза.

Диабетна кетоацидоза

Редки случаи на диабетна кетоацидоза (ДКА), включително животозастрашаващи случаи, са докладвани в клинични изпитвания и в пост-маркетинговия период 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 mmol/l (250 mg/dl). Не е известно, дали е по-вероятно ДКА да се развие при по-високи дози канаглифлозин.

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 кръвната глюкоза.

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. И в двата случая лечението с канаглифлозин може да се възобнови, след като 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 за 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 изпитвания показват, че ДКА възниква най-често, когато пациенти с диабет тип 1 се лекуват с инхибитори на SGLT2

Повишен хематокрит

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

Пациенти в старческа възраст (≥ 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 ≥ 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 Na⁺-глюкозен транспортер тип 2 (SGLT2) с повишена UGE, в клинични проучвания са регистрирани 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. В редки случаи се съобщава за фимоза и понякога се извършва 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.

Сърдечна недостатъчност

Опитът с 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, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

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 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 от 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 Р-гликопротеина. Наблюдавано е, че канаглифлозин инхибира Р-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 Р-gp инхибитор) върху дабигатран етексилат (субстрат на Р-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 (СУР3А4 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 лекарството върху резултатите от лабораторни изследвания

1,5-AG тест

Повишаването на екскрецията на глюкоза в урината с 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 плъхове, 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 секрететагога, и за повишен риск от нежелани реакции, свързани с хиповолемия, 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 10 285 пациенти с диабет тип 2, включително 3 139 пациенти, лекувани с канаглифлозин 100 mg и 3 506 пациенти, лекувани с канаглифлозин 300 mg, които са приемали лекарствения продукт в девет двойнослепи, контролирани клинични проучвания фаза 3.

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 (вж. таблица 1) (вж. точки 4.2 и 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции в таблица 1 се основават на сборен анализ на четирите 26-седмични плацебо-контролирани проучвания (n = 2 313), 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 (SOC). Категориите за честота се определят съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни).

Таблица 1: Табличен списък на нежеланите реакции (MedDRA) от плацебо-контролирани проучвания^a и от постмаркетинговия опит

Системо-органен клас Честота	Нежелана реакция
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	
много чести	Хипогликемия в комбинация с инсулин или сулфанилурейно производно
нечести	Дехидратация*
редки	Диабетна кетоацидоза**
<i>Нарушения на нервната система</i>	
нечести	Ортостатично замаяване*, синкоп*
<i>Съдови нарушения</i>	
нечести	Хипотония*, ортостатична хипотония*
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
чести	Констипация, жажда ^б , гадене
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
нечести	Обрив ^в , уртикария
с неизвестна честота	Ангиоедем ^г
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	
нечести	Костна фрактура ^д

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
чести	Полиурия или полакиурия ^е , инфекция на пикочните пътища (пиелонефрит и уросепсис са съобщени при постмаркетингова употреба)
нечести	Бъбречна недостатъчност (най-често в условията на хиповолемия)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
много чести	Вулвовагинална кандидоза ^{**ж}
чести	Баланит или баланопостит ^{**з}
Изследвания	
чести	Дислипидемия ^и , повишен хематокрит ^{**й}
нечести	Повишен креатинин в кръвта ^{**л} , повишена урея в кръвта ^{**л} , повишен калий в кръвта ^{**м} , повишен фосфат в кръвта ^н

* Свързано с хиповолемия, вижте точка 4.4.

** Вижте точка 4.4.

^а Профилите за безопасност съгласно данните от отделните основни проучвания (включително проучвания при пациенти с умерено бъбречно увреждане, по-възрастни пациенти [≥ 55 години до ≤ 80 години], пациенти с повишен сърдечно-съдов риск) като цяло съвпадат с нежеланите лекарствени реакции, посочени в тази таблица.

^б Жажда включва термините жажда, сухота в устата и полидипсия.

^в Обрив включва термините еритематозен обрив, генерализиран обрив, макулозен обрив, макулопапулозен обрив, папулозен обрив, сърбящ обрив, пустулозен обрив и везикулозен обрив.

^г Въз основа на постмаркетинговия опит с канаглифлозин.

^д Костна фрактура се съобщава при 0,7% и 0,6% съответно за канаглифлозин 100 mg и 300 mg, в сравнение с 0,3% за плацебо. Вижте раздел костна фрактура по-долу за допълнителна информация.

^е Полиурия или полакиурия включва термините полиурия, полакиурия, позиви за уриниране, никтурия и увеличаване отделянето на урина.

^ж Вулвовагинална кандидоза включва термините вулвовагинална кандидоза, вулвовагинална гъбична инфекция, вулвовагинит, вагинална инфекция, вулвит и генитална гъбична инфекция.

^з Баланит или баланопостит включва термините баланит, баланопостит, кандидозен баланит и генитална гъбична инфекция.

^и 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%.

^й 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.

^к 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.

^л 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.

^м 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.

^н 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

Нежелани реакции, свързани с хиповолемия

В сборния анализ на четири 26-седмични, плацебо-контролирани проучвания, честотата на всички нежелани лекарствени 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 специалното проучване по отношение на сърдечно-съдовата система, където пациентите като цяло са по-възрастни и с по-висок процент на усложнения на диабета, честотата на нежелани реакции, свързани с хиповолемия е 2,8% при канаглифлозин 100 mg, 4,6% при канаглифлозин 300 mg и 1,9% при плацебо.

За оценка на рисковите фактори за тези нежелани реакции, е проведен по-широк сборен анализ (N = 9 439) на пациенти от осем контролирани фаза 3 проучвания с двете дози канаглифлозин. В този сборен анализ пациентите на бримкови диуретици, пациенти с изходна eGFR от 30 ml/min/1,73 m² до < 60 ml/min/1,73 m² и пациенти ≥ 75-годишна възраст обикновено са с по-висока честота на тези нежелани реакции. При пациенти на бримкови диуретици случаите са 3,2% при канаглифлозин 100 mg и 8,8% при канаглифлозин 300 mg в сравнение с 4,7% в контролната група. При пациенти с изходна eGFR от 30 ml/min/1,73 m² до < 60 ml/min/1,73 m² случаите са 4,8% при канаглифлозин 100 mg и 8,1% при канаглифлозин 300 mg в сравнение с 2,6% в контролната група. При пациенти ≥ 75-годишна възраст случаите са 4,9% при канаглифлозин 100 mg и 8,7% при канаглифлозин 300 mg в сравнение с 2,6% в контролната група (вж. точки 4.2 и 4.4).

В специалното проучване по отношение на сърдечно-съдовата система и по-големия сборен анализ 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).

Кандидозен баланит или баланопостит се регистрира при 4,2% и 3,7% от мъжете, лекувани съответно с канаглифлозин 100 mg и с канаглифлозин 300 mg, в сравнение с 0,6% при пациенти на плацебо. Сред мъжете, приемащи канаглифлозин, 0,9% са имали повече от една инфекция. Общо 0,5% са преустановили приема на канаглифлозин поради кандидозен баланит или баланопостит. В редки случаи се съобщава за фимоза и понякога се извършва обрязване. (вж. точка 4.4).

Инфекции на пикочните пътища

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. Пациентите се повлияват от стандартните лечения, като същевременно продължават лечението с канаглифлозин.

Костна фрактура

При проучване по отношение на сърдечно-съдовата система при 4 327 пациенти, с установен или висок сърдечно-съдов риск, честотата на костните фрактури е 1,6; 1,6 и 1,1 на 100 пациентогодини експозиция 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. При други проучвания по отношение на диабет тип 2 с канаглифлозин, в които е включена обща популация от приблизително 5 800 пациенти с диабет, не се наблюдава разлика в риска от фрактури в сравнение с контролите. След 104 седмици на лечение, канаглифлозин не повлиява неблагоприятно костната минерална плътност.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

В сборен анализ на данните от осем плацебо-контролирани и активно-контролирани проучвания профилът на безопасност при пациенти в старческа възраст като цяло съвпада с този при по-младите пациенти. Пациенти ≥ 75 -годишна възраст имат по-висока честота на нежелани реакции, свързани с хиповолемия (като замайване при изправяне, ортостатична хипотония, хипотония) с честота 4,9%, 8,7% и 2,6% съответно за канаглифлозин 100 mg, канаглифлозин 300 mg и в контролната група. Съобщено е понижение на eGFR (-3,6% и -5,2%) при канаглифлозин 100 mg и 300 mg, в сравнение с контролната група (-3,0%) (вж. точки 4.2 и 4.4).

Пациенти с бъбречно увреждане ($eGFR < 60$ ml/min/1,73 m² или $CrCl < 60$ ml/min)

Пациенти с изходна $eGFR < 60$ ml/min/1,73 m² или $CrCl < 60$ ml/min имат по-висока честота на нежелани реакции, свързани с хиповолемия (например замайване при изправяне, ортостатична хипотония, хипотония) с честота 4,7%, 8,1% и 1,5% 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 бъбречна недостатъчност – 7,5%, 12,3% и 8,1% съответно за канаглифлозин 100 mg, канаглифлозин 300 mg и плацебо. Като цяло, повишенията са преходни и не изискват специално лечение.

Повишение на серумния креатинин с 10-11% и на BUN с около 12% се наблюдава и при двете дози канаглифлозин. Процентът на пациентите с по-голямо понижение на eGFR ($> 30\%$) във всеки момент по време на лечението е 9,3%, 12,2% и 4,9% съответно за канаглифлозин 100 mg, канаглифлозин 300 mg и плацебо. В крайната точка на проучването 3,0% от пациентите, лекувани с канаглифлозин 100 mg, 4,0% лекувани с канаглифлозин 300 mg, и 3,3% с плацебо са имали такова понижение (вж. точка 4.4).

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 неабсорбирания 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 диализира чрез перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антидиабетни лекарства, други лекарства за понижаване на глюкозата в кръвта, с изключение на инсулини. АТС код: A10BX11.

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_G), 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 редукция 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 редукция на отклонението на постпрандиалната глюкоза в кръвта в сравнение с дозата от 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.

Фармакодинамични ефекти

След еднократно и многократно перорално приложение на дози канаглифлозин при пациенти с диабет тип 2 са наблюдавани понижаване 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 определяне на глюкозен профил забавя интестиналната абсорбция на глюкозата и редуцира постпрандиалната глюкоза както чрез бъбречни, така и чрез небъбречни механизми.

Клинична ефикасност и безопасност

Общо 10 285 пациенти с диабет тип 2 са участвали в девет двойно-слепи, 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, 4% чернокожи и 8% други групи. 16% от пациентите са от латиноамерикански произход. Приблизително 58% от пациентите са мъже. Средната възраст на пациентите е 59,6 години (граница от 21 години до 96 години), като 3 082 от пациентите са ≥ 65 години и 510 от пациентите са ≥ 75 години. 58% от пациентите имат индекс на телесната маса (BMI) ≥ 30 kg/m². В програмата за клинично разработване са оценени 1 085 пациенти с изходна стойност на eGFR от 30 ml/min/1,73 m² до < 60 ml/min/1,73 m².

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 сулфанилурейно производно, в тройна комбинация с метформин и пиоглитазон и като допълнителна терапия към инсулин (вж. таблица 2). Като цяло, канаглифлозин дава клинично и статистически значими ($p < 0,001$) резултати за гликемичен контрол, в сравнение с плацебо, включително HbA_{1c}, процента на пациенти, при които се достига HbA_{1c} < 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.

Таблица 2: Резултати от плацебо-контролирани клинични проучвания за ефикасност^a

Монотерапия (26 седмици)			
	Канаглифлозин		Плацебо (N = 192)
	100 mg (N = 195)	300 mg (N = 197)	
HbA_{1c} (%)			
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 ^o (-1,09; -0,73)	-1,16 ^o (-1,34; -0,98)	N/A ^b
Пациенти (%), при които се постига HbA_{1c} < 7%	44,5 ^o	62,4 ^o	20,6
Телесно тегло			
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 ^o (-2,9; -1,6)	-3,3 ^o (-4,0; -2,6)	N/A ^b

Комбинирано лечение с метформин (26 седмици)			
	Канаглифлозин + метформин		Плацебо + метформин (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
НbA_{1c} (%)			
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 ^б (-0,76; -0,48)	-0,77 ^б (-0,91; -0,64)	N/A ^в
Пациенти (%), при които се постига НbA_{1c} < 7%	45,5 ^б	57,8 ^б	29,8
Телесно тегло			
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 ^б (-3,1; -1,9)	-2,9 ^б (-3,5; -2,3)	N/A ^в
Тройна терапия с метформин и сулфанилурейни производни (26 седмици)			
	Канаглифлозин + метформин и сулфанилурейно производно		Плацебо + метформин и сулфанилурейно производно (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
НbA_{1c} (%)			
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 ^б (-0,90; -0,52)	-0,92 ^б (-1,11; -0,73)	N/A ^в
Пациенти (%), при които се постига НbA_{1c} < 7%	43,2 ^б	56,6 ^б	18,0
Телесно тегло			
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 ^б (-2,1; -0,7)	-2,0 ^б (-2,7; -1,3)	N/A ^в
Допълнителна терапия към инсулин^г (18 седмици)			
	Канаглифлозин + инсулин		Плацебо + инсулин (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
НbA_{1c} (%)			
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) (97,5% CI)	-0,65 ^б (-0,73; -0,56)	-0,73 ^б (-0,82; -0,65)	N/A ^в
Пациенти (%), при които се постига НbA_{1c} < 7%	19,8 ^б	24,7 ^б	7,7
Телесно тегло			
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 ^б (-2,2; -1,5)	-2,4 ^б (-2,8; -2,0)	N/A ^в

- ^a ГТТ популация въз основа на последното наблюдение в проучването преди приложение на животоспасяваща антидиабетна терапия.
- ^b $p < 0,001$ в сравнение с плацебо.
- ^в Неприложимо
- ^г Канаглифлозин като допълнителна терапия към инсулин (със и без други лекарствени продукти, понижаващи глюкозата).

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 3). Канаглифлозин 100 mg като двойна терапия с метформин дава подобни редукиции на HbA_{1c} спрямо изходната стойност, а дозата от 300 mg дава по-високи редукиции ($p < 0,05$) на HbA_{1c} 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 ($p < 0,05$) редукиции 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 3: Резултати от активно-контролирани проучвания за ефикасност^a

В сравнение с глимепирид в комбинирана терапия с метформин (52 седмици)			
	Канаглифлозин + метформин		Глимепирид (титриране) + метформин (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
HbA_{1c} (%)			
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 ^o (-0,11; 0,09)	-0,12 ^o (-0,22; -0,02)	N/A ^в
Пациенти (%), при които се постига $HbA_{1c} < 7\%$	53,6	60,1	55,8
Телесно тегло			
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 ^o (-5,7; -4,7)	-5,7 ^o (-6,2; -5,1)	N/A ^в
В сравнение със ситаглиптин в тройна комбинация с метформин и сулфанилурейно производно (52 седмици)			
	Канаглифлозин 300 mg + метформин и сулфанилурейно производно (N = 377)		Ситаглиптин 100 mg + метформин и сулфанилурейно производно (N = 378)
HbA_{1c} (%)			
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 ^б (-0,50; -0,25)	N/A ^в
Пациенти (%), при които се постига HbA_{1c} < 7%	47,6	35,3
Телесно тегло		
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 ^г (-3,3; -2,2)	N/A ^в

^а ГТТ популация въз основа на последното наблюдение в проучването преди приложение на животоспасяваща антидиабетна терапия.

^б p < 0,05

^в Неприложимо

^г p < 0,001

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 m² до < 50 ml/min/1,73 m² и пациенти, страдащи от или с риск от сърдечно-съдови заболявания).

Пациенти в старческа възраст

Общо 714 пациенти от ≥ 55 години до ≤ 80 години (227 пациенти от 65 години до < 75 години и 46 пациенти от 75 години до ≤ 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_{1c} 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 от 45 ml/min/1,73 m² до < 60 ml/min/1,73 m²

При сборен анализ на данните от пациенти (N = 721) с изходна стойност на eGFR от 45 ml/min/1,73 m² до < 60 ml/min/1,73 m², канаглифлозин дава клинично значими редуции на HbA_{1c} 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 m² до < 60 ml/min/1,73 m², 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.

Повечето пациенти с изходна стойност на eGFR от 45 ml/min/1,73 m² до < 60 ml/min/1,73 m² са на лечение с инсулин и/или сулфанилурейно производно (85% [614/721]). 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 кръвта 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, възлизали 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 и 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.

Безопасност по отношение на сърдечно-съдовата система

Проведен е предварително дефиниран междинен мета-анализ на установените големи сърдечно-съдови инциденти в клинични проучвания фаза 2 и 3 при 9 632 пациенти с диабет тип 2, включително 4 327 пациенти (44,9%) със сърдечно-съдово заболяване или с риск от такова, които участват в текущо кардиологично проучване. Коефициентът на риск за първичната крайна точка (времето до събитие на сърдечно-съдова смърт, нефатален инсулт, нефатален инфаркт на миокарда и нестабилна стенокардия, изискваща хоспитализация) за канаглифлозин (обобщени са двете дозировки) спрямо комбинирани активни и плацебо сравнителни продукти е 0,91 (95% CI: 0,68; 1,22); следователно няма данни за повишен сърдечно-съдов риск при лечение с канаглифлозин спрямо сравнителните продукти. Коефициентът на риск при дози от 100 mg и от 300 mg е сходен.

Кръвно налягане

Лечението с канаглифлозин 100 mg и 300 mg при плацебо-контролирани проучвания е довело до средни понижения на систолното кръвно налягане, съответно с -3,9 mmHg и -5,3 mmHg, в сравнение с плацебо (-0,1 mmHg), както и до по-слаб ефект върху диастолното кръвно налягане със средни изменения 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_{1c} > 10% до ≤ 12%

Подпроучване при пациенти с изходни стойности на HbA_{1c} > 10% до ≤ 12% показва, че лечение с канаглифлозин като монотерапия води до понижаване спрямо изходните стойности на HbA_{1c} (без корекция за плацебо) с -2,13% и -2,56% съответно за канаглифлозин 100 mg и 300 mg.

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 (средно 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 119 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-медирираният (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 [^{14}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

Пациенти с бъбречна недостатъчност

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 леко бъбречно увреждане (CrCl 50 ml/min до < 80 ml/min), 8 пациенти с умерено бъбречно увреждане (CrCl 30 ml/min до < 50 ml/min), 8 пациенти с тежко бъбречно увреждане (CrCl < 30 ml/min), както и 8 пациенти с ТБН на хемодиализа.

Наблюдава се умерено повишение на C_{max} на канаглифлозин със съответно 13%, 29% и 29% при пациенти с леко, умерено и тежко 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 леко, умерено и тежко бъбречно увреждане, но остава сходна при пациенти с ТБН и здрави хора.

Канаглифлозин се отстранява незначително чрез хемодиализа.

Пациенти с чернодробно увреждане

В сравнение с хора с нормална чернодробна функция средните геометрични съотношения на C_{max} и AUC_{∞} 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 С по Child-Pugh).

Пациенти в 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

Не са провеждани проучвания на фармакокинетиката на канаглифлозин при педиатрични пациенти.

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, 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 от 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, безводна
Микрокристална целулоза
Хидроксипропилцелулоза
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

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

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 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/Alu) перфориран еднодозов блистер
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 в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

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

Дата на първо разрешаване: 15 ноември 2013

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>.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Invokana 300 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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)

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 при възрастни на 18 и повече години със захарен диабет тип 2 за подобряване на гликемичния контрол като:

Монотерапия

Когато само с диета и физически упражнения не се постига задоволителен гликемичен контрол при пациенти, за които се счита, че употребата на метформин е неподходяща поради непоносимост или противопоказания.

Допълнителна терапия

Допълнителна терапия към други лекарствени продукти, понижаващи глюкозата, включително инсулин, когато те, в комбинация с диета и упражнения, не постигат задоволителен гликемичен контрол (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.1 за наличните данни за различни допълнителни терапии).

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 eGFR \geq 60 ml/min/1,73 m² или

CrCl \geq 60 ml/min и се нуждаят от строг гликемичен контрол, дозата може да бъде увеличена на 300 mg веднъж дневно перорално (вж. по-долу и точка 4.4).

Трябва да се внимава, когато се увеличава дозата при пациенти \geq 75-годишна възраст, пациенти с установено сърдечно-съдово 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 канаглифлозин (вж. точка 4.4).

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

Пациенти в старческа възраст (\geq 65 години)

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

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с eGFR от 60 ml/min/1,73 m² до < 90 ml/min/1,73 m² или CrCl от 60 ml/min до < 90 ml/min, не се налага коригиране на дозата.

Не трябва да се започва лечение с канаглифлозин при пациенти с eGFR < 60 ml/min/1,73 m² или CrCl < 60 ml/min. При пациенти, които понасят добре канаглифлозин, и при които eGFR е постоянно под 60 ml/min/1,73 m² или CrCl под 60 ml/min, дозата на канаглифлозин трябва да се коригира до или да се поддържа на 100 mg веднъж дневно. Канаглифлозин трябва да се преустанови, когато eGFR е постоянно под 45 ml/min/1,73 m² или CrCl е постоянно под 45 ml/min (вж. точки 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2).

Канаглифлозин също така не трябва да се прилага при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (ТБН) или при пациенти на диализа, тъй като не се очаква да бъде ефективен при такива популации (вж. точки 4.4 и 5.2).

Пациенти с 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 поглъщат 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

Общи

Invokana не е проучван при пациенти с диабет тип 1 и затова не се препоръчва за употреба при тези пациенти.

Invokana не трябва да се използва за лечение на диабетна кетоацидоза, тъй като не е ефективен при това показание.

Употреба при пациенти с бъбречно увреждане

Ефикасността на канаглифлозин е зависима от бъбречната функция и е намалена при пациенти с умерено бъбречно увреждане, и вероятно липсва при пациенти с тежко 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 от 300 mg. Освен това при такива пациенти са регистрирани 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 $CrCl < 60 \text{ ml/min}$ и канаглифлозин не трябва да се използва при пациенти с $eGFR < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ или $CrCl < 45 \text{ ml/min}$ (вж. точка 4.2). Канаглифлозин не е проучван при тежко бъбречно увреждане ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ или $CrCl < 30 \text{ ml/min}$) или ТБН.

Препоръчва се наблюдение на бъбречната функция, както следва:

- преди започване на 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
- при бъбречна функция, клоняща към умерено бъбречно увреждане, поне два до четири пъти годишно. Ако бъбречната функция се влошава постоянно под $eGFR < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ или $CrCl < 45 \text{ ml/min}$, лечението с канаглифлозин трябва да се преустанови.

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 втресъдовия 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 дозата от 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 сърдечно-съдово 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 (≥ 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 втресъдовия 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 с канаглифлозин, до коригиране на състоянието. При прекъсване на лечението трябва да се обмисли по-често проследяване на кръвната глюкоза.

Диабетна кетоацидоза

Редки случаи на диабетна кетоацидоза (ДКА), включително животозастрашаващи случаи, са докладвани в клинични изпитвания и в пост-маркетинговия период 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 mmol/l (250 mg/dl). Не е известно, дали е по-вероятно ДКА да се развие при по-високи дози канаглифлозин.

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 кръвната глюкоза.

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. И в двата случая лечението с канаглифлозин може да се възобнови, след като 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 за 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 изпитвания показват, че ДКА възниква най-често, когато пациенти с диабет тип 1 се лекуват с инхибитори на SGLT2

Повишен хематокрит

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

Пациенти в старческа възраст (≥ 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 ≥ 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 Na⁺-глюкозен транспортер тип 2 (SGLT2) с повишена UGE, в клинични проучвания са регистрирани 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. В редки случаи се съобщава за фимоза и понякога се извършва 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.

Сърдечна недостатъчност

Опитът с 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, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

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 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 от 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 Р-гликопротеина. Наблюдавано е, че канаглифлозин инхибира Р-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 Р-gp инхибитор) върху дабигатран етексилат (субстрат на Р-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 (СУР3А4 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 лекарството върху резултатите от лабораторни изследвания

1,5-AG тест

Повишаването на екскрецията на глюкоза в урината с 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 плъхове, 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 секрететагога, и за повишен риск от нежелани реакции, свързани с хиповолемия, 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 10 285 пациенти с диабет тип 2, включително 3 139 пациенти, лекувани с канаглифлозин 100 mg и 3 506 пациенти, лекувани с канаглифлозин 300 mg, които са приемали лекарствения продукт в девет двойнослепи, контролирани клинични проучвания фаза 3.

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 (вж. таблица 1) (вж. точки 4.2 и 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции в таблица 1 се основават на сборен анализ на четирите 26-седмични плацебо-контролирани проучвания (n = 2 313), 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 (SOC). Категориите за честота се определят съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни).

Таблица 1: Табличен списък на нежеланите реакции (MedDRA) от плацебо-контролирани проучвания^a и от постмаркетинговия опит

Системо-органен клас Честота	Нежелана реакция
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	
много чести	Хипогликемия в комбинация с инсулин или сулфанилурейно производно
нечести	Дехидратация*
редки	Диабетна кетоацидоза**
<i>Нарушения на нервната система</i>	
нечести	Ортостатично замайване*, синкоп*
<i>Съдови нарушения</i>	
нечести	Хипотония*, ортостатична хипотония*
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
чести	Констипация, жажда ^б , гадене
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
нечести	Обрив ^в , уртикария
с неизвестна честота	Ангиоедем ^г
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	
нечести	Костна фрактура ^д

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
чести	Полиурия или полакиурия ^е , инфекция на пикочните пътища (пиелонефрит и уросепсис са съобщени при постмаркетингова употреба)
нечести	Бъбречна недостатъчност (най-често в условията на хиповолемия)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
много чести	Вулвовагинална кандидоза ^{**ж}
Чести	Баланит или баланопостит ^{**з}
Изследвания	
чести	Дислипидемия ^и , повишен хематокрит ^{**й}
нечести	Повишен креатинин в кръвта ^{**л} , повишена урея в кръвта ^{**л} , повишен калий в кръвта ^{**м} , повишен фосфат в кръвта ^н

* Свързано с хиповолемия, вижте точка 4.4.

** Вижте точка 4.4.

^а Профилите за безопасност съгласно данните от отделните основни проучвания (включително проучвания при пациенти с умерено бъбречно увреждане, по-възрастни пациенти [≥ 55 години до ≤ 80 години], пациенти с повишен сърдечно-съдов риск) като цяло съвпадат с нежеланите лекарствени реакции, посочени в тази таблица.

^б Жажда включва термините жажда, сухота в устата и полидипсия.

^в Обрив включва термините еритематозен обрив, генерализиран обрив, макулозен обрив, макулопапулозен обрив, папулозен обрив, сърбящ обрив, пустулозен обрив и везикулозен обрив.

^г Въз основа на постмаркетинговия опит с канаглифлозин.

^д Костна фрактура се съобщава при 0,7% и 0,6% съответно за канаглифлозин 100 mg и 300 mg, в сравнение с 0,3% за плацебо. Вижте раздел костна фрактура по-долу за допълнителна информация.

^е Полиурия или полакиурия включва термините полиурия, полакиурия, позиви за уриниране, никтурия и увеличаване отделянето на урина.

^ж Вулвовагинална кандидоза включва термините вулвовагинална кандидоза, вулвовагинална гъбична инфекция, вулвовагинит, вагинална инфекция, вулвит и генитална гъбична инфекция.

^з Баланит или баланопостит включва термините баланит, баланопостит, кандидозен баланит и генитална гъбична инфекция.

^и 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%.

^й 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.

^к 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.

^л 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.

^м 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.

^н 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

Нежелани реакции, свързани с хиповолемия

В сборния анализ на четири 26-седмични, плацебо-контролирани проучвания, честотата на всички нежелани лекарствени 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 специалното проучване по отношение на сърдечно-съдовата система, където пациентите като цяло са по-възрастни и с по-висок процент на усложнения на диабета, честотата на нежелани реакции, свързани с хиповолемия е 2,8% при канаглифлозин 100 mg, 4,6% при канаглифлозин 300 mg и 1,9% при плацебо.

За оценка на рисковите фактори за тези нежелани реакции, е проведен по-широк сборен анализ (N = 9 439) на пациенти от осем контролирани фаза 3 проучвания с двете дози канаглифлозин. В този сборен анализ пациентите на бримкови диуретици, пациенти с изходна eGFR от 30 ml/min/1,73 m² до < 60 ml/min/1,73 m² и пациенти ≥ 75-годишна възраст обикновено са с по-висока честота на тези нежелани реакции. При пациенти на бримкови диуретици случаите са 3,2% при канаглифлозин 100 mg и 8,8% при канаглифлозин 300 mg в сравнение с 4,7% в контролната група. При пациенти с изходна eGFR от 30 ml/min/1,73 m² до < 60 ml/min/1,73 m² случаите са 4,8% при канаглифлозин 100 mg и 8,1% при канаглифлозин 300 mg в сравнение с 2,6% в контролната група. При пациенти ≥ 75-годишна възраст случаите са 4,9% при канаглифлозин 100 mg и 8,7% при канаглифлозин 300 mg в сравнение с 2,6% в контролната група (вж. точки 4.2 и 4.4).

В специалното проучване по отношение на сърдечно-съдовата система и по-големия сборен анализ 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).

Кандидозен баланит или баланопостит се регистрира при 4,2% и 3,7% от мъжете, лекувани съответно с канаглифлозин 100 mg и с канаглифлозин 300 mg, в сравнение с 0,6% при пациенти на плацебо. Сред мъжете, приемащи канаглифлозин, 0,9% са имали повече от една инфекция. Общо 0,5% са преустановили приема на канаглифлозин поради кандидозен баланит или баланопостит. В редки случаи се съобщава за фимоза и понякога се извършва обрязване. (вж. точка 4.4).

Инфекции на пикочните пътища

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. Пациентите се повлияват от стандартните лечения, като същевременно продължават лечението с канаглифлозин.

Костна фрактура

При проучване по отношение на сърдечно-съдовата система при 4 327 пациенти, с установен или висок сърдечно-съдов риск, честотата на костните фрактури е 1,6; 1,6 и 1,1 на 100 пациентогодини експозиция 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. При други проучвания по отношение на диабет тип 2 с канаглифлозин, в които е включена обща популация от приблизително 5 800 пациенти с диабет, не се наблюдава разлика в риска от фрактури в сравнение с контролите. След 104 седмици на лечение канаглифлозин не повлиява неблагоприятно костната минерална плътност.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

В сборен анализ на данните от осем плацебо-контролирани и активно-контролирани проучвания профилът на безопасност при пациенти в старческа възраст като цяло съвпада с този при по-младите пациенти. Пациенти ≥ 75 -годишна възраст имат по-висока честота на нежелани реакции, свързани с хиповолемия (като замайване при изправяне, ортостатична хипотония, хипотония) с честота 4,9%, 8,7% и 2,6% съответно за канаглифлозин 100 mg, канаглифлозин 300 mg и в контролната група. Съобщено е понижение на eGFR (-3,6% и -5,2%) при канаглифлозин 100 mg и 300 mg, в сравнение с контролната група (-3,0%) (вж. точки 4.2 и 4.4).

Пациенти с бъбречно увреждане ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ или $CrCl < 60 \text{ ml/min}$)

Пациенти с изходна $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ или $CrCl < 60 \text{ ml/min}$ имат по-висока честота на нежелани реакции, свързани с хиповолемия (например замайване при изправяне, ортостатична хипотония, хипотония) с честота 4,7%, 8,1% и 1,5% 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 бъбречна недостатъчност – 7,5%, 12,3% и 8,1% съответно за канаглифлозин 100 mg, канаглифлозин 300 mg и плацебо. Като цяло, повишенията са преходни и не изискват специално лечение.

Повишение на серумния креатинин с 10-11% и на BUN с около 12% се наблюдава и при двете дози канаглифлозин. Процентът на пациентите с по-голямо понижение на eGFR ($> 30\%$) във всеки момент по време на лечението е 9,3%, 12,2% и 4,9% съответно за канаглифлозин 100 mg, канаглифлозин 300 mg и плацебо. В крайната точка на проучването 3,0% от пациентите, лекувани с канаглифлозин 100 mg, 4,0% лекувани с канаглифлозин 300 mg, и 3,3% с плацебо са имали такова понижение (вж. точка 4.4).

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 неабсорбирания 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 диализира чрез перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антидиабетни лекарства, други лекарства за понижаване на глюкозата в кръвта, с изключение на инсулини. АТС код: A10BX11.

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_G), 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 редукция 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 редукция на отклонението на постпрандиалната глюкоза в кръвта в сравнение с дозата от 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.

Фармакодинамични ефекти

След еднократно и многократно перорално приложение на дози канаглифлозин при пациенти с диабет тип 2 са наблюдавани понижаване 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 определяне на глюкозен профил забавя интестиналната абсорбция на глюкозата и редуцира постпрандиалната глюкоза както чрез бъбречни, така и чрез небъбречни механизми.

Клинична ефикасност и безопасност

Общо 10 285 пациенти с диабет тип 2 са участвали в девет двойно-слепи, 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, 4% чернокожи и 8% други групи. 16% от пациентите са от латиноамерикански произход. Приблизително 58% от пациентите са мъже. Средната възраст на пациентите е 59,6 години (граница от 21 години до 96 години), като 3 082 от пациентите са ≥ 65 години и 510 от пациентите са ≥ 75 години. 58% от пациентите имат индекс на телесната маса (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. В програмата за клинично разработване са оценени 1 085 пациенти с изходна стойност на eGFR от $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ до $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

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

Таблица 2: Резултати от плацебо-контролирани клинични проучвания за ефикасност^a

Монотерапия (26 седмици)			
	Канаглифлозин		Плацебо (N = 192)
	100 mg (N = 195)	300 mg (N = 197)	
HbA_{1c} (%)			
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 ^o (-1,09; -0,73)	-1,16 ^o (-1,34; -0,98)	N/A ^B
Пациенти (%), при които се постига HbA_{1c} < 7%	44,5 ^o	62,4 ^o	20,6
Телесно тегло			
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 ^o (-2,9; -1,6)	-3,3 ^o (-4,0; -2,6)	N/A ^B

Комбинирано лечение с метформин (26 седмици)			
	Канаглифлозин + метформин		Плацебо + метформин (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
НbA_{1c} (%)			
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 ^б (-0,76; -0,48)	-0,77 ^б (-0,91; -0,64)	N/A ^в
Пациенти (%), при които се постига НbA_{1c} < 7%	45,5 ^б	57,8 ^б	29,8
Телесно тегло			
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 ^б (-3,1; -1,9)	-2,9 ^б (-3,5; -2,3)	N/A ^в
Тройна терапия с метформин и сулфанилурейни производни (26 седмици)			
	Канаглифлозин + метформин и сулфанилурейно производно		Плацебо + метформин и сулфанилурейно производно (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
НbA_{1c} (%)			
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 ^б (-0,90; -0,52)	-0,92 ^б (-1,11; -0,73)	N/A ^в
Пациенти (%), при които се постига НbA_{1c} < 7%	43,2 ^б	56,6 ^б	18,0
Телесно тегло			
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 ^б (-2,1; -0,7)	-2,0 ^б (-2,7; -1,3)	N/A ^в
Допълнителна терапия към инсулин^г (18 седмици)			
	Канаглифлозин + инсулин		Плацебо + инсулин (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
НbA_{1c} (%)			
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) (97,5% CI)	-0,65 ^б (-0,73; -0,56)	-0,73 ^б (-0,82; -0,65)	N/A ^в
Пациенти (%), при които се постига НbA_{1c} < 7%	19,8 ^б	24,7 ^б	7,7
Телесно тегло			
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 ^б (-2,2; -1,5)	-2,4 ^б (-2,8; -2,0)	N/A ^в

- ^a ГТТ популация въз основа на последното наблюдение в проучването преди приложение на животоспасяваща антидиабетна терапия.
- ^b $p < 0,001$ в сравнение с плацебо.
- ^в Неприложимо
- ^г Канаглифлозин като допълнителна терапия към инсулин (със и без други лекарствени продукти, понижаващи глюкозата).

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 3). Канаглифлозин 100 mg като двойна терапия с метформин дава подобни редукиции на HbA_{1c} спрямо изходната стойност, а дозата от 300 mg дава по-високи редукиции ($p < 0,05$) на HbA_{1c} 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 ($p < 0,05$) редукиции 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 3: Резултати от активно-контролирани проучвания за ефикасност^a

В сравнение с глимепирид в комбинирана терапия с метформин (52 седмици)			
	Канаглифлозин + метформин		Глимепирид (титриране) + метформин (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
HbA_{1c} (%)			
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 ^o (-0,11; 0,09)	-0,12 ^o (-0,22; -0,02)	N/A ^в
Пациенти (%), при които се постига $HbA_{1c} < 7\%$	53,6	60,1	55,8
Телесно тегло			
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 ^o (-5,7; -4,7)	-5,7 ^o (-6,2; -5,1)	N/A ^в
В сравнение със ситаглиптин в тройна комбинация с метформин и сулфанилурейно производно (52 седмици)			
	Канаглифлозин 300 mg + метформин и сулфанилурейно производно (N = 377)		Ситаглиптин 100 mg + метформин и сулфанилурейно производно (N = 378)
HbA_{1c} (%)			
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 ^б (-0,50; -0,25)	N/A ^в
Пациенти (%), при които се постига HbA_{1c} < 7%	47,6	35,3
Телесно тегло		
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 ^г (-3,3; -2,2)	N/A ^в

^а ГТТ популация въз основа на последното наблюдение в проучването преди приложение на животоспасяваща антидиабетна терапия.

^б p < 0,05

^в Неприложимо

^г p < 0,001

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 m² до < 50 ml/min/1,73 m² и пациенти, страдащи от или с риск от сърдечно-съдови заболявания).

Пациенти в старческа възраст

Общо 714 пациенти от ≥ 55 години до ≤ 80 години (227 пациенти от 65 години до < 75 години и 46 пациенти от 75 години до ≤ 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_{1c} 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 от 45 ml/min/1,73 m² до < 60 ml/min/1,73 m²

При сборен анализ на данните от пациенти (N = 721) с изходна стойност на eGFR от 45 ml/min/1,73 m² до < 60 ml/min/1,73 m², канаглифлозин дава клинично значими редуции на HbA_{1c} 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 m² до < 60 ml/min/1,73 m², 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.

Повечето пациенти с изходна стойност на eGFR от 45 ml/min/1,73 m² до < 60 ml/min/1,73 m² са на лечение с инсулин и/или сулфанилурейно производно (85% [614/721]). 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 кръвта 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, възлизали 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 и 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.

Безопасност по отношение на сърдечно-съдовата система

Проведен е предварително дефиниран междинен мета-анализ на установените големи сърдечно-съдови инциденти в клинични проучвания фаза 2 и 3 при 9 632 пациенти с диабет тип 2, включително 4 327 пациенти (44,9%) със сърдечно-съдово заболяване или с риск от такова, които участват в текущо кардиологично проучване. Коефициентът на риск за първичната крайна точка (времето до събитие на сърдечно-съдова смърт, нефатален инсулт, нефатален инфаркт на миокарда и нестабилна стенокардия, изискваща хоспитализация) за канаглифлозин (обобщени са двете дозировки) спрямо комбинирани активни и плацебо сравнителни продукти е 0,91 (95% CI: 0,68; 1,22); следователно няма данни за повишен сърдечно-съдов риск при лечение с канаглифлозин спрямо сравнителните продукти. Коефициентът на риск при дози от 100 mg и от 300 mg е сходен.

Кръвно налягане

Лечението с канаглифлозин 100 mg и 300 mg при плацебо-контролирани проучвания е довело до средни понижения на систолното кръвно налягане, съответно с -3,9 mmHg и -5,3 mmHg, в сравнение с плацебо (-0,1 mmHg), както и до по-слаб ефект върху диастолното кръвно налягане със средни изменения 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_{1c} > 10% до ≤ 12%

Подпроучване при пациенти с изходни стойности на HbA_{1c} > 10% до ≤ 12% показва, че лечение с канаглифлозин като монотерапия води до понижаване спрямо изходните стойности на HbA_{1c} (без корекция за плацебо) с -2,13% и -2,56% съответно за канаглифлозин 100 mg и 300 mg.

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 (средно 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 119 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-медирираният (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 [^{14}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

Пациенти с бъбречна недостатъчност

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 леко бъбречно увреждане (CrCl 50 ml/min до < 80 ml/min), 8 пациенти с умерено бъбречно увреждане (CrCl 30 ml/min до < 50 ml/min), 8 пациенти с тежко бъбречно увреждане (CrCl < 30 ml/min), както и 8 пациенти с ТБН на хемодиализа.

Наблюдава се умерено повишение на C_{max} на канаглифлозин със съответно 13%, 29% и 29% при пациенти с леко, умерено и тежко 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 леко, умерено и тежко бъбречно увреждане, но остава сходна при пациенти с ТБН и здрави хора.

Канаглифлозин се отстранява незначително чрез хемодиализа.

Пациенти с чернодробно увреждане

В сравнение с хора с нормална чернодробна функция средните геометрични съотношения на C_{max} и AUC_{∞} 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 С по Child-Pugh).

Пациенти в 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

Не са провеждани проучвания на фармакокинетиката на канаглифлозин при педиатрични пациенти.

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, 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 пъхове 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 от 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, безводна
Микрокристална целулоза
Хидроксипропилцелулоза
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Поливинилов алкохол
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 3350
Талк

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 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/Alu) перфориран еднодозов блистер
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 в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

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

Дата на първо разрешаване: 15 ноември 2013

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**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба. Впоследствие притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

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

План за управление на риска (ПУР)

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 при всички следващи съгласувани 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).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.
Преди употреба прочетете листовката.

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

invokana 100 mg
invokana 300 mg

**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)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

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.

Лекарствата, които понижават кръвната захар се използват за лечение на захарен диабет тип 2 при възрастни.

Това лекарство действа, като повишава отделянето на захар от организма Ви чрез урината. По този начин се намалява количеството захар в кръвта Ви.

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], сулфанилурейно 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 организмът 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 б).

Предупреждения и предпазни мерки

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

- за това какво да направите, за да се предпазите от обезводняване
- ако имате захарен диабет тип 1 (организмът Ви не произвежда никакъв инсулин). 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, свържете се незабавно с лекар или най-близката болница. Тези симптоми може да са признак на „диабетна кетоацидоза“ – 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 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

Информирайте 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 по-долу в точка 4 „Възможни нежелани реакции”.
- 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 „Прием на това лекарство”.
- 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 замаяване, 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, свържете се с лекаря си, преди да започнете да приемате това лекарство.

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

- Погълчайте таблетката цяла, с половин чаша 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 друг лекарствен продукт, понижаващ 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, незабавно уведомете Вашия лекар.

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 възможно най-бързо отидете на лекар, ако имате някоя от следните сериозни нежелани реакции:

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 припадък при изправяне
- силна сухота или лепнене на устата, силна жажда
- силна отпадналост или умора
- отделяне на твърде малко или никаква урина
- учестена сърдечна дейност.

Незабавно се свържете с лекар или най-близката болница, ако получите някоя от следните нежелани реакции:

Диабетна кетоацидоза (редки, може да засегнат до 1 на 1000 души)

Това са признаците на диабетна кетоацидоза (вижте също точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки“):

- 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. Вашият лекар може да реши временно или окончателно да се спре лечението Ви с Invokana.

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.

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)
- инфекция на пикочните пътища
- 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) или 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 (креатинин или урея) или нивата 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).

С неизвестна честота

- тежка алергична реакция (може да включва подуване на лицето, устните, устата, езика или гърлото, което може да доведе до затруднено дишане или преглъщане).

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

- Активното вещество е канаглифлозин.
 - Всяка таблетка съдържа 100 mg или 300 mg канаглифлозин.
- Другите съставки са:
 - ядро на таблетката: кроскармелоза натрий, хидроксипропилцелулоза, безводна лактоза, магнезиев стеарат и микрокристална целулоза;
 - филмово покритие: макрогол (3350), поливинилов алкохол, талк и титанов диоксид (E171). 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 еднодозови блистери. 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 в продажба.

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

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Nagyenyed u. 8-14
H-Budapest, 1123
Tel.: +36 1 884 2858

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Hammerbakken 19
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Malta

AM MANGION LTD.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Hal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137 955-955

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Eesti filiaal
Lõõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France

Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićevo 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Ireland

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
United Kingdom
Tel: +44 1 494 567 444

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Norge

Janssen-Cilag AS
Postboks 144
NO-1325-Lysaker
Tlf: +47 24 12 65 00

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hżecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România

Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp A2, Etaj 5
013714 București, ROMÂNIA
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Slovenská republika

Johnson & Johnson s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Italia

Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 7073
SE-192 07 Sollentuna
Tel: +46 8 626 50 00

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

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/>.