

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Invokana 100 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur kanaglífólózínhemihýdrat, sem jafngildir 100 mg af kanaglífólózíni.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver tafla inniheldur 39,2 mg af mjólkursykri (laktósa).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Taflan er gul, hylkjalaga, u.þ.b. 11 mm að lengd, með hraða losun og filmuhúð, merkt „CFZ“ á annarri hliðinni og „100“ á hinna hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Invokana er ætlað fullorðnum 18 ára og eldri með sykursýki af tegund 2 til þess að bæta blóðsykursstjórn sem:

Einlyfjameðferð

Þegar mataræði og æfingar eingöngu veita ekki fullnægjandi blóðsykursstjórn hjá sjúklingum þar sem notkun metformíns er talin óhentug vegna þess að það þolist ekki eða vegna frábendinga.

Viðbótarmeðferð

Viðbótarmeðferð við önnur blóðsykurslækkandi lyf m.a. insúlín, þegar ekki næst fullnægjandi stjórn á blóðsykri með þeim lyfjum ásamt mataræði og æfingum (sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.1 varðandi upplýsingar um mismunandi viðbótarmeðferðir).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður upphafsskammtur kanaglífólózíns er 100 mg einu sinni á sólarhring. Hjá sjúklingum sem þola kanaglífólózín 100 mg einu sinni á sólarhring og eru með áætlaðan gaukulsúnarhraða (eGFR) ≥ 60 ml/mín./1,73 m² eða CrCl ≥ 60 ml/mín. og þurfa þrengri mörk við blóðsykursstjórnun má auka skammtinn í 300 mg á sólarhring til inntöku (sjá hér fyrir neðan og kafla 4.4).

Gæta skal varúðar þegar skammtur er aukinn hjá sjúklingum ≥ 75 ára, sjúklingum með þekktan hjarta- og æðasjúkdóm og öðrum sjúklingum þar sem aukin þvagmyndun í upphafi af völdum kanaglífólzín skapar áhættu (sjá kafla 4.4). Áður en meðferð með kanaglífólzín hefst er ráðlagt að leiðrétta ástand sjúklings þegar vísbendingar eru um vökvaskort (volume depletion) (sjá kafla 4.4).

Þegar kanaglífólzín er notað sem viðbótarmeðferð með insúlíni eða insúlín seytingarörva (t.d. sulphonylurealyf) þarf hugsanlega minni skammt af insúlíni eða insúlín seytingarörva til að draga úr líkum á blóðsykursfalli (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Aldraðir (≥ 65 ára)

Taka þarf tillit til nýrnastarfsemi og hættu á vökvaskorti (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með eGFR 60 ml/mín./1,73 m² til < 90 ml/mín./1,73 m² eða CrCl 60 ml/mín. til < 90 ml/mín. þarf ekki að aðlaga skammta.

Ekki skal hefja meðferð með kanaglífólzín hjá sjúklingum með eGFR < 60 ml/mín./1,73 m² eða CrCl < 60 ml/mín. Hjá sjúklingum sem þola kanaglífólzín og eGFR er viðvarandi undir 60 ml/mín./1,73 m² eða CrCl 60 ml/mín. á að aðlaga skammta kanaglífólzín að 100 mg einu sinni á sólarhring eða halda áfram með 100 mg einu sinni á sólarhring. Hætta skal meðferð með kanaglífólzín þegar eGFR er viðvarandi undir 45 ml/mín./1,73 m² eða CrCl er viðvarandi undir 45 ml/mín. (sjá kafla 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Kanaglífólzín á ekki heldur að nota hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi og sjúklingum í skilun þar sem ekki er gert ráð fyrir að meðferðin skili árangri hjá þessum hópi sjúklinga (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta eða meðalskerta lifrarstarfsemi.

Kanaglífólzín hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi og ekki er ráðlagt að nota það hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Invokana hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku

Invokana er ætlað til inntöku einu sinni á sólarhring, helst fyrir fyrstu máltíð dagsins. Töflurnar á að gleypa heilar.

Ef gleymist að taka skammt á að taka hann um leið og munað er eftir því, þó á ekki að taka tvo skammta sama daginn.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

Invokana hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 og því er ekki ráðlagt að nota það hjá þessum sjúklingum.

Invokana á ekki að nota til meðferðar á ketónblóðsýringu hjá sykursjúkum þar sem hún skilar ekki árangri.

Notkun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

Verkun kanaglífólzíns er háð nýrnastarfsemi og verkunin minnkar hjá sjúklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi og er líklega ekki til staðar hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Greint var frá aukinni tíðni aukaverkana í tengslum við vökvaskort (t.d. stöðuháð sundl, stöðuháður lágþrýstingur, lágþrýstingur) hjá sjúklingum með eGFR < 60 ml/mín./1,73m² eða CrCl < 60 ml/mín, sérstaklega við 300 mg skammta. Auk þess var oftast greint frá kalíumhækkun og meiri aukningu á kreatíníni í sermi og þvagefni í blóði (BUN) hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.8).

Þess vegna á ekki að nota stærri skammt af kanaglífólzín en 100 mg einu sinni á sólarhring hjá sjúklingum með eGFR < 60 ml/mín./1,73 m² eða CrCl < 60 ml/mín. og ekki að nota kanaglífólzín hjá sjúklingum með eGFR < 45 ml/mín./1,73 m² eða CrCl < 45 ml/mín. (sjá kafla 4.2). Kanaglífólzín hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (eGFR < 30 ml/mín./1,73 m² eða CrCl < 30 ml/mín.) eða nýrnasjúkdóm á lokastigi.

Ráðlagt er að fylgjast með nýrnastarfsemi samkvæmt eftirfarandi:

- Áður en meðferð með kanaglífólzín hefst og a.m.k. árlega eftir það (sjá kafla 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2)
- Áður en samhliða meðferð með lyfi sem getur dregið úr nýrnastarfsemi hefst og reglulega eftir það
- A.m.k. tvisvar til fjórum sinnum á ári ef nýrnastarfsemi nálgast það að vera meðalskert. Ef nýrnastarfsemin fer ítrekað niður fyrir eGFR < 45 ml/mín./1,73 m² eða CrCl < 45 ml/mín. skal hætta meðferð með kanaglífólzín.

Notkun hjá sjúklingum sem eru í hættu á aukaverkunum sem tengjast vökvaskorti (volume depletion)

Vegna verkunarháttar kanaglífólzíns eykst útskilnaður glúkósa með þvagi og við það eykst þvagmyndun (osmotic diuresis), sem getur dregið úr blóðrúmmáli og lækkað blóðþrýsting (sjá kafla 5.1). Í klínískum samanburðarrannsóknum með kanaglífólzín var aukning aukaverkana sem tengjast vökvaskorti (t.d. stöðuháð sundl, stöðuháður lágþrýstingur eða lágþrýstingur) algengari eftir 300 mg skammt og komu oftast fram fyrstu þrjá mánuðina (sjá kafla 4.8).

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem eiga á hættu að fá blóðþrýstingsfall af völdum kanaglífólzíns, t.d. sjúklingum með þekktan hjarta- og æðasjúkdóm, sjúklingum með eGFR < 60 ml/mín./1,73 m², sjúklingum sem eru á blóðþrýstingslækkandi meðferð og með sögu um lágþrýsting, sjúklingum sem nota þvagrásilyf eða öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára) (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Vegna vökvaskorts sást yfirleitt lítilsháttar meðallækkun á eGFR fyrstu 6 vikur meðferðar með kanaglífólzín. Hjá sjúklingum sem eru næmir fyrir frekari minnkun á blóðrúmmáli eins og lýst er hér að ofan varð stundum meiri lækkun á eGFR (> 30%), sem gekk síðan til baka og varð sjaldan til þess að hætta þyrfti meðferð með kanaglífólzín (sjá kafla 4.8).

Ráðleggja á sjúklingum að greina frá einkennum vökvaskorts. Ekki er mælt með notkun kanaglífólzíns hjá sjúklingum sem nota hávirgni þvagrásilyf (loop diuretics) (sjá kafla 4.5) eða sem eru með vökvaskort, t.d. vegna bráðasjúkdóms (eins og sjúkdóms í meltingarfærum).

Hjá sjúklingum sem fá kanaglífólzín og fá viðbótarkvilla sem geta leitt til vökvaskorts (eins og sjúkdómur í meltingarfærum), er ráðlagt að fylgjast náið með blóðrúmmáli (t.d. almenn skoðun, blóðþrýstingsmælingar, rannsóknarstofupróf svo sem mat á nýrnastarfsemi) og blóðsöltum. Hugsanlega þarf að gera tímabundið hlé á meðferð með kanaglífólzín hjá sjúklingum sem fá

vökvaskort á meðan þeir eru á meðferð með kanaglífólzíní þar til það hefur verið leiðrétt. Ef hlé er gert á meðferð skal íhuga að mæla oftár glúkósa.

Ketónblóðsýring vegna sykursýki

Í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hefur verið greint frá mjög sjaldgæfum tilvikum ketónblóðsýringar vegna sykursýki, m.a. lífshættulegum tilvikum, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með SGLT2 hemlum þ.á m. kanaglífólzíní. Í þó nokkrum þessara tilfella voru einkennin ódæmigerð með aðeins miðlungs aukningu á blóðsykri, undir 14 mmól/l (250 mg/dl). Ekki er vitað hvort stærri skammtar af kanaglífólzíní auka líkur á ketónblóðsýringu.

Hafa þarf í huga hættu á ketónblóðsýringu vegna sykursýki ef ósértæk einkenni eins og ógleði, uppköst, lystarleysi, kviðverkur, óhemjumikill þorsti, öndunarerfiðleikar, ringlun, óvenjuleg þreyta eða syfja kemur fram. Strax og einkennin koma fram á að meta sjúklinginn með tilliti til ketónblóðsýringar, óháð blóðsykursgildum.

Ef grunur eða staðfesting er á ketónblóðsýringu á tafarlaust að hætta meðferð með kanaglífólzíní.

Gera á hlé á meðferð hjá sjúklingum sem eru inniliggjandi vegna stórrar skurðaðgerðar eða vegna bráðra alvarlegra veikinda. Í báðum tilvikum má hefja meðferð með kanaglífólzíní á ný þegar ástand sjúklings er orðið stöðugt.

Áður en meðferð með kanaglífólzíní er hafin þarf að hafa í huga þætti í sögu sjúklings sem gætu aukið hættu á ketónblóðsýringu.

Sjúklingar sem geta verið í aukinni hættu á ketónblóðsýringu eru m.a. sjúklingar með takmarkaða betafrumuvirkni (t.d. sjúklingar með sykursýki af tegund 2 með lítið magn C-peptíða eða mótefnatengd sykursýki hjá fullorðnum (latent autoimmune diabetes in adults, LADA) eða sjúklingar með sögu um brisbólgu), sjúklingar með sjúkdóm sem veldur takmarkaðri fæðuinntöku eða alvarlegri vökvapurð, sjúklingar þar sem insúlínskammtar hafa verið minnkaðir og sjúklingar í aukinni insúlínþörf vegna bráðra veikinda, skurðaðgerðar eða áfengismisnotkunar. SGLT2 hemla á að nota með varúð hjá þessum sjúklingum.

Ekki er mælt með að meðferð með SGLT2 hemlum sé hafin á ný hjá sjúklingum sem hafa fengið ketónblóðsýringu við meðferð með SGLT2 hemlum nema ef annar greinilegur áhættuþáttur er þekktur og ráðin hefur verið bót á honum.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun kanaglífólzínís hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 og ekki á að nota kanaglífólzíní til meðferðar hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1. Takmarkaðar upplýsingar úr klínískum rannsóknum benda til að ketónblóðsýring sé algeng hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 sem fá meðferð með SGLT2 hemlum.

Aukin blóðkornaskil

Aukin blóðkornaskil (haematocrit) komu fram við meðferð með kanaglífólzíní (sjá kafla 4.8). Þess vegna skal gæta varúðar hjá sjúklingum sem þegar eru með aukin blóðkornaskil.

Aldraðir (≥ 65 ára)

Meiri hættu getur verið á vökvaskorti hjá öldruðum sjúklingum, líkur eru á að þeir noti þvagræsilyf og séu með skerta nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum ≥ 75 ára var greint frá aukinni tíðni aukaverkana sem tengjast vökvaskorti (t.d. stöðuháð sundl, stöðuháður lágþrýstingur, lágþrýstingur). Einnig var greint frá aukinni lækkun eGFR hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Sveppasýkingar í kynfærum

Í klínískum rannsóknum var greint frá hvítsveppasýkingu í leggöngum og sköpum hjá konum og húfubólgu (balanitis) eða reðurhúfu- og forhúðarbólga hjá körlum, sem er í samræmi við verkunarhátt

natríum glúkósa co-transporter 2 (SGLT2) hömlunar með auknum útskilnaði glúkósa með þvagi (sjá kafla 4.8). Meiri líkur voru á sýkingum hjá kven- og karlkyns sjúklingum með sögu um sveppasýkingar í kynfærum. Húfubólga og reðurhúfu- og forhúðarbólga kom aðallega fram hjá óumskornum karlkyns sjúklingum. Í mjög sjaldgæfum tilvikum var greint frá forhúðarþröng og stundum þurfti að umskera. Meirihluti sveppasýkinga í kynfærum var meðhöndlaður með staðbundnu sveppalyfi, annaðhvort sem var ávísað af heilbrigðisstarfsmanni eða sjálfmeðhöndlað, meðan á áframhaldandi meðferð með Invokana stóð.

Hjartabilun

Reynsla af NYHA (New York Heart Association) flokki III er takmörkuð og engin reynsla er úr klínískum rannsóknum með kanaglíflozíninu af NYHA flokki IV.

Greining á þvagi

Vegna verkunarháttar kanaglíflozíns mælast sjúklingar sem taka lyfið jákvæðir fyrir glúkósa í þvagi.

Laktósaóþol

Töflurnar innihalda mjólkursykur (laktósa). Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósagalaktósa sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfhrifamilliverkanir

Pvagræsilyf

Kanaglíflozín getur aukið áhrif þvagræsilyfja og getur aukið hættu á vökvapurð og lágþrýstingi (sjá kafla 4.4).

Insúlín og insúlín seytingarörvar

Insúlín og insúlín seytingarörvar, eins og sulphonylurealyf, geta valdið blóðsykursfalli. Því getur þurft minni skammta af insúlíni eða insúlín seytingarörva til að draga úr hættu á blóðsykursfalli þegar þau eru notuð samhliða kanaglíflozíninu (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Lyfjahvarfamilliverkanir

Áhrif annarra lyfja á kanaglíflozín

Umbrot kanaglíflozíns eru aðallega með glucuronsamtengingu fyrir tilstilli UDP glucuronosyl transferasa 1A9 (UGT1A9) og 2B4 (UGT2B4). Kanaglíflozín flyst fyrir tilstilli P-glycopróteins (P-gp) og próteins sem er ónæmt fyrir brjóstakrabbameini (breast cancer resistant protein (BCRP)).

Ensímörvar (eins og jóhannesarjurt [*Hypericum perforatum*], rifampicin, barbitúröt, phenytoin, carbamazepin, ritonavir, efavirenz) geta stuðlað að minni útsetningu fyrir kanaglíflozíninu. Þegar kanaglíflozín var gefið ásamt rifampicini (örvi ýmissa virkra flutninga og umbrotsensíma), dró um 51% úr altækri útsetningu (AUC) fyrir kanaglíflozíninu og 28% úr hámarksþéttni (C_{max}). Þessi minnkaða útsetning fyrir kanaglíflozíninu getur dregið úr verkun.

Ef nauðsynlegt er að gefa lyf sem örva bæði UGT ensím og flutningsprótein samhliða kanaglíflozíninu, þarf að fylgjast með blóðsykursstjórn til þess að meta hvort svörum við kanaglíflozíninu sé fullnægjandi. Ef nauðsynlegt er að gefa lyf sem örvar UGT ensím samhliða kanaglíflozíninu, má íhuga að auka skammtinn í 300 mg einu sinni á sólarhring ef sjúklingar þola vel kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring, eru með eGFR ≥ 60 ml/mín./1,73 m² eða CrCl ≥ 60 ml/mín. og þarfnast frekari blóðsykursstjórnar. Hjá sjúklingum með eGFR 45 ml/mín./1,73 m² til < 60 ml/mín./1,73 m² eða CrCl 45 ml/mín. til < 60 ml/mín., sem taka kanaglíflozín 100 mg og fá samhliða meðferð með UGT ensímörva og þarfnast frekari blóðsykursstjórnar, skal íhuga meðferðir með öðrum blóðsykurslækkandi lyfjum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Cholestyramin getur mögulega minnkað útsetningu fyrir kanaglíflozín. Taka skal kanaglíflozín a.m.k. 1 klst. fyrir eða 4-6 klst. eftir notkun gallskýrutengiefnis til að lágmarka hugsanlega truflun á frásogi þeirra.

Rannsóknir á milliverkunum benda til að lyfjahlöf kanaglíflozíns breytist ekki vegna metformíns, hydrochlorothiazíðs, getnaðarvarnarlyfja til inntöku (ethínýlestradiól og levonorgestrol), ciclosporíns og/eða probenecíðs.

Áhrif kanaglíflozíns á önnur lyfs

Digoxin: Gjöf kanaglíflozíns 300 mg einu sinni á sólarhring í 7 daga ásamt stökum 0,5 mg skammti af digoxíni, fylgt eftir með 0,25 mg daglega í 6 daga jók AUC um 20% og C_{max} um 36% fyrir digoxín, líklega vegna hömlunar á P-gp. Sýnt hefur verið fram á að kanaglíflozín hamlar P-gp *in vitro*. Fylgjast á með sjúklingum sem fá digoxín eða aðra hjartaglykósíða (t.d. digitoxín) eins og við á.

Dabigatran: Áhrif samhliða notkunar með kanaglíflozín (vægur P-gp hemill) á dabigatran etexilat (P-gp hvarfefni) hafa ekki verið rannsökuð. Þar sem þéttni dabigatrans getur aukist þegar kanaglíflozín er til staðar, skal viðhafa eftirlit (fylgjast með merki um blæðingar eða blóðleysi) þegar dabigatran er gefið samhliða kanaglíflozín.

Simvastatin: Gjöf kanaglíflozíns 300 mg einu sinni á sólarhring í 6 daga ásamt stökum 40 mg skammti af simvastatíni (CYP3A4 hvarfefni) jók AUC um 12% og C_{max} um 9% fyrir simvastatín og 18% aukning á AUC og 26% aukning á C_{max} fyrir simvastatínsýru. Ekki er gert ráð fyrir að aukning á útsetningu fyrir simvastatíni og simvastatínsýru skipti máli klínískt.

Ekki er hægt að útiloka hömlun á próteini sem er ónæmt fyrir brjóstakrabbameini (BCRP) af völdum kanaglíflozíns í þörmum og því getur útsetning fyrir lyfjum sem flytjast fyrir tilstilli BCRP verið aukin, t.d. ákveðin statín eins og rosuvastatín og nokkur krabbameinslyf.

Í rannsóknum á milliverkunum hafði kanaglíflozín við stöðuga þéttni engin klínísk áhrif sem skipta máli á lyfjahlöf metformíns, getnaðarvarnarlyfja til inntöku (ethínýlestradiól og levonorgestrol), glibenclamíðs, paracetamóls, hydrochlorothiazíðs eða warfaríns.

Áhrif lyfs á rannsóknarniðurstöður

1,5-AG greining

Aukning í útskilnaði glúkósa með þvagi samhliða notkun Invokana getur ranglega sýnt lægra gildi 1,5-anhýdróglúkítól (1,5-AG) og gert mælingu 1,5-AG óáreiðanlega við mat á blóðsykursstjórnun. Því á ekki að nota 1,5-AG greiningu til að meta blóðsykursstjórnun sjúklinga sem nota kanaglíflozín. Fyrir frekari upplýsingar er ráðlegt að hafa samband við framleiðanda 1,5-AG greiningarprófsins.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi um notkun kanaglíflozíns á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Ekki má nota kanaglíflozín á meðgöngu. Hætta á meðferð með kanaglíflozín þegar ljóst er að þungun hefur orðið.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort kanaglíflozín og/eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk hjá mönnum. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturfnafræði hjá dýrum sýna að kanaglíflozín/umbrotsefni skiljast út í mjólk og sýna auk þess fram á lyfjafræðileg áhrif á ungvíði á spena og ungar rottur sem

útsettar eru fyrir kanaglíflozín. (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn. Kanaglíflozín á ekki að nota meðan á brjóstgjöf stendur.

Frjósemi

Áhrif kanaglíflozíns á frjósemi hafa ekki verið rannsökuð. Dýrarannsóknir sýndu ekki fram á áhrif á frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Kanaglíflozín hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Engu að síður á sjúklingur að vera vakandi fyrir hættu á blóðsykursfalli þegar kanaglíflozín er notað sem viðbótarmeðferð við insúlín eða insúlín seytingarörva og fyrir aukinni hættu á aukaverkunum sem tengjast vökvaskorti, eins og stöðuháðu sundli (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Öryggi kanaglíflozíns var metið hjá 10.285 sjúklingum með sykursýki af tegund 2 m.a. 3.139 sjúklingar sem fengu kanaglíflozín 100 mg og 3.506 sjúklingar sem fengu kanaglíflozín 300 mg, sem fengu lyf í níu klínískum 3. stigs tvíblindum, samanburðarrannsóknum.

Aðalmat á öryggi og þoli fór fram í sameinaðri greiningu (n = 2.313) á fjórum 26 vikna klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu (einlyfjameðferð og viðbótarmeðferð með metformíni, metformíni og sulphonylurealyfi, og metformíni og pioglitazoni). Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá meðan á meðferð stóð voru blóðsykursfall þegar insúlín eða sulphonylurealyf voru einnig notuð, hvítsveppasýking í leggöngum og sköpum, þvagfærasýking og of mikil eða tíð þvaglát. Aukaverkanir sem urðu til þess að $\geq 0,5\%$ allra sjúklinga sem fengu kanaglíflozín þurftu að hætta meðferð í þessum rannsóknum voru hvítsveppasýking í leggöngum og sköpum (0,7% kvenkyns sjúklinga) og hífubólga og reðurhúfu- og forhúðarbólga (0,5% karlkyns sjúklinga). Viðbótargreining á öryggi (m.a. langtímaupplýsingar) úr niðurstöðum allrar kanaglíflozín áætlunarinnar (rannsóknir með lyfleysu og með virkum samanburði) var gerð til þess að meta aukaverkanir sem greint var frá til þess að skilgreina aukaverkanirnar (sjá töflu 1) (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Tafla með aukaverkunum

Aukaverkanirnar í töflu 1 byggjast á sameinaðri greiningu úr fjórum 26 vikna samanburðarrannsóknum með lyfleysu (n = 2.313) sem lýst er hér að ofan. Aukaverkanir sem hafa verið tilkynntar við notkun kanaglíflozíns um allan heim eftir markaðssetningu eru einnig taldar upp í töflunni. Aukaverkanirnar hér að neðan eru flokkaðar eftir tíðni og líffærum. Tíðnin er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1: Tafla með lista yfir aukaverkanir (MedDRA) úr samanburðarrannsóknum með lyfleysu^a og við notkun eftir markaðssetningu

Flokkun eftir líffærum Tíðni	Aukaverkun
<i>Efnaskipti og næring</i>	
mjög algengar	Blóðsykursfall þegar insúlín eða sulphonylurealyf eru einnig notuð
sjaldgæfar	Vökvaþurrð*
mjög sjaldgæfar	Ketónblóðsýring vegna sykursýki**

Taugakerfi	
sjaldgæfar	Stöðuháð sundl*, Yfirlið*
Æðar	
sjaldgæfar	Lágþrýstingur*, Stöðuháður lágþrýstingur*
Meltingarfæri	
algengar	Hægðatregða, Þorsti ^b , Ógleði
Húð og undirhúð	
sjaldgæfar	Útbrot ^c , Ofsakláði
tíðni ekki þekkt	Ofnæmisbjúgur ^d
Stoðkerfi og stoðvefur	
sjaldgæfar	Beinbrot ^e
Nýru og þvaggfæri	
algengar	Of mikil eða tíð þvagliát ^f , Þvaggfærasýking (tilkynnt hefur verið um nýra- og skjóðubólgu og þvagsýklasótt eftir markaðssetningu)
sjaldgæfar	Nýrnabilun (aðallega í sambandi við skert blóðrúmmál)
Æxlunarfæri og brjóst	
mjög algengar	Hvítsveppasýking í leggöngum og sköpum ^{**·g}
algengar	Húfubólga eða reðurhúfu- og forhúðarbólga ^{**·h}
Rannsóknaniðurstöður	
algengar	Blóðfituröskun (dyslipidemia) ⁱ , Aukin blóðkornaskil (haematocrit) ^{**·j}
sjaldgæfar	Aukið kreatínín í blóði ^{**·k} , Aukið þvagefni í blóði ^{**·l} , Aukið kalíum í blóði ^{**·m} , Aukið fosfat í blóði ⁿ

* Tengjast vökvaskorti, sjá kafla 4.4.

** Sjá kafla 4.4.

- ^a Upplýsingar um öryggi úr nokkrum lykilrannsóknum (m.a. rannsóknir á sjúklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi; eldri sjúklingum [≥ 55 ára til ≤ 80 ára], sjúklingum í aukinni hættu á hjarta- og æðasjúkdómum) voru yfirleitt í samræmi við aukaverkanirnar í töflunni.
- ^b Þorsti felur í sér þorsta, munnþurrk og ofurþorsta.
- ^c Útbrot fela í sér roðaútbrot, útbreidd útbrot, dröfnuútbrot, dröfnuörðuútbrot, nabbaútbrot, kláðaútbrot, graftarbólúútbrot og blöðruútbrot.
- ^d Byggt á reynslu af notkun kanaglífólzín eftir markaðssetningu.
- ^e Tilkynnt var um beinbrot, 0,7% fyrir kanaglífólzín 100 mg og 0,6% fyrir kanaglífólzín 300 mg, samanborið við 0,3% fyrir lyfleysu. Fyrir frekari upplýsingar sjá kafla um beinbrot hér fyrir neðan.
- ^f Ofsamiga eða aukin þvaglátstíðni felur í sér ofsamigu, aukna þvaglátstíðni, skyndilega þvaglátsþörf, næturþvaglát og aukið þvagmagn.
- ^g Hvítsveppasýking í leggöngum og sköpum felur í sér hvítsveppasýkingu í leggöngum og sköpum, sveppasýkingu í leggöngum og sköpum, skapa- og leggangabólgu, sýkingu í leggöngum, skapabólgu og sveppasýkingu í kynfærum.
- ^h Húfubólga eða reðurhúfu- og forhúðarbólga felur í sér húfubólgu, reðurhúfu- og forhúðarbólgu, hvítsveppahúfubólgu og sveppasýkingu í kynfærum.
- ⁱ Meðalprósentaaukning frá upphafsgildum fyrir kanaglífólzín 100 mg og 300 mg *á mót* lyfleysu voru heildarkólesteról 3,4% og 5,2% *á mót* 0,9%; HDL-kólesteról 9,4% og 10,3% *á mót* 4,0%; LDL-kólesteról 5,7% og 9,3% *á mót* 1,3%; non-HDL-kólesteról 2,2% og 4,4% *á mót* 0,7%; þríglyseríð 2,4% og 0,0% *á mót* 7,6%.
- ^j Meðalprósentaubreytingar frá upphafsgildum á blóðkornaskilum voru 2,4% og 2,5% fyrir kanaglífólzín 100 mg og 300 mg samanborið við 0,0% fyrir lyfleysu.
- ^k Meðalprósentaubreytingar frá upphafsgildum á kreatíníni voru 2,8% og 4,0% fyrir kanaglífólzín 100 mg og 300 mg samanborið við 1,5% fyrir lyfleysu.
- ^l Meðalprósentaubreytingar frá upphafsgildum á þvagefni í blóði voru 17,1% og 18,0% fyrir kanaglífólzín 100 mg og 300 mg samanborið við 2,7% fyrir lyfleysu.
- ^m Meðalprósentaubreytingar frá upphafsgildum á kalíum í blóði voru 0,5% og 1,0% fyrir kanaglífólzín 100 mg og 300 mg samanborið við 0,6% fyrir lyfleysu.
- ⁿ Meðalprósentaubreytingar frá upphafsgildum á fosfati í sermi voru 3,6% og 5,1% fyrir kanaglífólzín 100 mg og 300 mg samanborið við 1,5% fyrir lyfleysu.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Aukaverkanir sem tengjast vökvaskorti

Í sameinaðri greiningu á fjórum 26 vikna samanburðarrannsóknum með lyfleysu var tíðni allra aukaverkana sem tengdust vökvaskorti (t.d. stöðuháð sundl, stöðuháður lágþrýstingur, lágþrýstingur, vökvaþurrð og yfirlið) 1,2% fyrir kanaglífólzín 100 mg, 1,3% fyrir kanaglífólzín 300 mg og 1,1% fyrir lyfleysu. Tíðnin fyrir kanaglífólzín í tveimur samanburðarráttaknum með virku lyfi var svipuð og hjá samanburðarlyfjunum.

Í sérstakri rannsókn á hjarta og æðar voru sjúklingarnir yfirleitt eldri og tíðni kvilla tengdum sykursýki hærri, tíðni aukaverkana sem tengdust vökvaskorti var 2,8% fyrir kanaglífólzín 100 mg, 4,6% fyrir kanaglífólzín 300 mg og 1,9% fyrir lyfleysu.

Til þess að meta áhættuþætti þessara aukaverkana var gerð stærri sameinuð greining ($N = 9.439$) með sjúklingum úr átta 3. stigs samanburðarrannsóknum m.a. með báðum styrkleikum kanaglífólzín. Í þessari sameinuðu greiningu var yfirleitt hærri tíðni þessara aukaverkana hjá sjúklingum sem fengu hávirkni þvagræsilyf, sjúklingum með upphafsgildi eGFR $30 \text{ ml/mín.}/1,73 \text{ m}^2$ til $< 60 \text{ ml/mín.}/1,73 \text{ m}^2$ og sjúklingum ≥ 75 ára. Hjá sjúklingum á hávirkni þvagræsilyfjum var tíðnin 3,2% fyrir kanaglífólzín 100 mg og 8,8% fyrir kanaglífólzín 300 mg samanborið við 4,7% hjá viðmiðunarhópnum. Hjá sjúklingum með upphafsgildi eGFR $30 \text{ ml/mín.}/1,73 \text{ m}^2$ til $< 60 \text{ ml/mín.}/1,73 \text{ m}^2$ var tíðnin 4,8% fyrir kanaglífólzín 100 mg og 8,1% fyrir kanaglífólzín 300 mg samanborið við 2,6% hjá viðmiðunarhópnum. Hjá sjúklingum ≥ 75 ára var tíðnin 4,9% fyrir kanaglífólzín 100 mg og 8,7% fyrir kanaglífólzín 300 mg samanborið við 2,6% hjá viðmiðunarhópnum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Ekki var aukinn fjöldi, í sérstöku hjarta- og æðarannsókninni og stóru sameinuðu greiningunni, sem þurfti að hætta meðferð með kanaglífólzín vegna aukaverkana sem tengjast vökvaskorti og alvarlegum aukaverkunum tengdum vökvaskorti.

Blóðsykursfall í viðbótarmeðferð með insúlín eða insúlín seytingarörvum

Tíðni blóðsykursfalls var lítil (u.þ.b. 4%) hjá meðferðarhópnum, þar á meðal lyfleysuhópnum, í einlyfjameðferð eða sem viðbótarmeðferð með metformíni. Þegar kanaglíflozín var bætt við insúlínmeðferð kom blóðsykursfall fram hjá 49,3% sem fengu kanaglíflozín 100 mg, 48,2% sjúklinga sem fengu kanaglíflozín 300 mg, og 36,8% sjúklinga sem fengu, lyfleysu og verulegt blóðsykursfall kom fram hjá 1,8% sjúklinga sem fengu kanaglíflozín 100 mg, 2,7% sjúklinga sem fengu kanaglíflozín 300 mg og 2,5% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Þegar kanaglíflozín var bætt við meðferð með sulphonylurealyfi kom blóðsykursfall fram hjá 4,1% sjúklinga sem fengu kanaglíflozín 100 mg, 12,5% sjúklinga sem fengu kanaglíflozín 300 mg, og 5,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Sveppasýking í kynfærum

Greint var frá hvítsveppasýkingu í leggöngum og sköpum (m.a. leggangabólgu og sveppasýkingu í leggöngum og sköpum) hjá 10,4% og 11,4% kvenkynsjúklinga sem fengu kanaglíflozín 100 mg og kanaglíflozín 300 mg, samanborið við 3,2% kvenkyns sjúklinga sem fengu lyfleysu. Oftast var greint frá hvítsveppasýkingu í leggöngum og sköpum fyrstu fjóra mánuði kanaglíflozín meðferðar. Hjá kvenkyns sjúklingum sem fengu kanaglíflozín fengu 2,3% fleiri en eina sýkingu. Alls hættu 0,7% allra kvenkyns sjúklinga meðferð með kanaglíflozín vegna hvítsveppasýkingar í leggöngum og sköpum (sjá kafla 4.4).

Greint var frá hvítsveppahúfubólga eða reðurhúfu- og forhúðarbólgu hjá 4,2% karlkyns sjúklinga sem fengu kanaglíflozín 100 mg og 3,7% þeirra sem fengu kanaglíflozín 300 mg, samanborið við 0,6% karlkyns sjúklinga sem fengu lyfleysu. Hjá karlkyns sjúklingum sem fengu kanaglíflozín fengu 0,9% fleiri en eina sýkingu. Alls hættu 0,5% karlkyns sjúklinga meðferð með kanaglíflozín vegna hvítsveppahúfubólgu eða reðurhúfu- og forhúðarbólgu. Í mjög sjaldgæfum tilvikum var greint frá forhúðarþröng og stundum var umskorið í kjölfarið (sjá kafla 4.4).

Þvagfærasýkingar

Algengara var að greint væri frá þvagfærasýkingu eftir kanaglíflozín 100 mg og 300 mg (5,9% á móti 4,3%) samanborið við 4,0% fyrir lyfleysu. Flestar sýkingarnar voru vægar eða í meðallagi og ekki var aukin tíðni á alvarlegum aukaverkunum. Sjúklingar svöruðu hefðbundinni meðferð meðan þeir héldu áfram á kanaglíflozín meðferð.

Beinbrot

Í rannsókn á hjarta- og æðasjúkdómum, þar sem þátttakendur voru 4.327 sjúklingar með þekktan hjarta- og æðasjúkdóm eða í mikilli hættu á hjarta- og æðasjúkdómi, var algengi beinbrota 1,6, 1,6 og 1,1 fyrir hver 100 sjúklingaár útsetningar fyrir kanaglíflozín 100 mg, kanaglíflozín 300 mg og lyfleysu, talið í sömu röð, þar sem munur varðandi brot kom fyrst fram á fyrstu 26 vikum meðferðar. Í öðrum rannsóknum á sykursýki tegund 2 með kanaglíflozín, þar sem u.þ.b. 5.800 almennir sjúklingar með sykursýki tóku þátt kom ekki fram neinn munur á hættu á brotum samanborið við viðmiðunarhóp. Kanaglíflozín hafði ekki skaðleg áhrif á beinþéttni eftir meðferð í 104 vikur.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (≥ 65 ára)

Í sameinaðri greiningu á átta samanburðarrannsóknum með lyfleysu og með virkum lyfjum var öryggi hjá öldruðum sjúklingum yfirleitt í samræmi við öryggi hjá yngri sjúklingum. Hærrí tíðni aukaverkana sem tengjast vökvaskorti (eins og stöðuháð sundl, stöðuháður lágþrýstingur, lágþrýstingur) kom fram hjá sjúklingum ≥ 75 ára, með tíðninni 4,9% fyrir kanaglíflozín 100 mg, 8,7%, fyrir kanaglíflozín 300 mg og 2,6% fyrir viðmiðunarhóp. Greint var frá lækkun eGFR (-3,6% og -5,2%) með kanaglíflozín 100 mg og kanaglíflozín 300 mg samanborið við viðmiðunarhóp (-3,0%) (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi (eGFR < 60 ml/mín./1,73 m² eða CrCl < 60 ml/mín.)

Aukaverkanir sem tengjast vökvaskorti (t.d. stöðuháð sundl, stöðuháður lágþrýstingur, lágþrýstingur) voru algengari hjá sjúklingum með upphafsgildi eGFR < 60 ml/mín./1,73 m² eða CrCl < 60 ml/mín.

með tíðninni 4,7%, 8,1% og 1,5% fyrir kanaglíflozín 100 mg, kanaglíflozín 300 mg og lyfleysu (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Heildartíðni aukinnar kalíumbéttni í sermi var meiri hjá sjúklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi 7,5%, 12,3% og 8,1% fyrir kanaglíflozín 100 mg, kanaglíflozín 300 mg og lyfleysu. Yfirleitt var aukningin tímabundin og ekki var þörf á sérstakri meðferð.

Aukning kreatíníns í sermi var um 10-11% og þvagefni í blóði u.þ.b. 12% fyrir báða styrkleika kanaglíflozíns. Hlutfall sjúklinga með meiri lækkun á eGFR (> 30%) á hvaða tímavæðingu meðferðarinnar sem var, var 9,3% fyrir kanaglíflozín 100 mg, 12,2% fyrir kanaglíflozín 300 mg og 4,9% fyrir lyfleysu. Við endapunkt rannsóknarinnar var þessi lækkun hjá 3,0% sjúklinga sem fengu kanaglíflozín 100 mg, 4,0% sem fengu kanaglíflozín 300 mg og 3,3% sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Stakur skammtur allt að 1.600 mg af kanaglíflozín hjá heilbrigðum einstaklingum og kanaglíflozín 300 mg tvisvar á sólarhring í 12 vikur hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 þoldust yfirleitt vel.

Meðferð

Ef til ofskömmunar kemur er stuðningsmeðferð skynsamleg t.d. að fjarlægja lyf sem hefur ekki frásogast úr meltingarvegi, fylgjast með klínísku ástandi og grípa til aðgerða ef þörf krefur. Unnt var að fjarlægja kanaglíflozín óverulega með 4 klst. blóðskilun. Ekki er gert ráð fyrir að hægt sé að fjarlægja kanaglíflozín með kviðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sykursýkislyf, önnur blóðsykurslækkandi lyf, nema insúlín. ATC-flokkur: A10BX11.

Verkunarháttur

Meirihluti endurfrásogs glúkósa sem hefur útskilst í nýrnapiplum verður fyrir tilstilli SGLT2 flutningspróteinsins sem er tjáð í nærpíplum. Sýnt hefur verið fram á að hjá sjúklingum með sykursýki er endurfrásog glúkósa frá nýrum aukið, sem getur stuðlað að viðvarandi aukinni glúkósaþéttni í blóði. Kanaglíflozín er virkur SGLT2 hemill, til inntöku. Með því að hamla SGLT2, dregur kanaglíflozín úr endurfrásogi glúkósa og lækkar nýrnaþröskuld fyrir glúkósa (RT_G) og eykur þar með útskilnað glúkósa með þvagi, sem dregur úr aukinni glúkósaþéttni í plasma með þessum insúlínóháða verkunarhætti hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Þessi aukning á útskilnaði glúkósa í þvagi vegna SGLT2 hömlunar leiðir einnig til osmótískrar þvagræsingar sem leiðir til lækkunar slagbilsþrýstings. Aukning á útskilnaði glúkósa í þvagi leiðir til kalorítaps og þar með minnkaðrar líkamspýngdar eins og hefur komið fram í rannsóknum á sjúklingum með sykursýki af tegund 2.

Kanaglíflozín eykur útskilnað glúkósa í þvagi og dregur beint úr glúkósa í plasma og er insúlínóháð. Í klínískum rannsóknum á kanaglíflozín kom fram bæting samkvæmt mati homeostasis líkans á

starfsemi betafrumna (HOMA betafrumur) og bæting á insúlínseytingu betafrumna eftir blandaða máltíð.

Í 3. stigs rannsókn kom meiri lækkun á glúkósa eftir máltíð fram eftir gjöf kanaglíflozín 300 mg fyrir máltíð en eftir 100 mg skammt. Þessi áhrif 300 mg skammts af kanaglíflozín getur að hluta til verið vegna staðbundinnar hömlunar SGLT1 í þörmum (mikilvægt í flutningi glúkósa í þörmum) sem tengist tímabundinni hárrí þéttni kanaglíflozíns í þörmum áður en lyfið frásogast (kanaglíflozín er vægur hemill á SGLT1 flutningspróteinið). Rannsóknir hafa ekki sýnt fram á vanfrásog glúkósa með kanaglíflozín.

Lyfhrif

Eftir stakan skammt og endurtekna skammta kanaglíflozíns til inntöku hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 kom skammtaháð lækkun á RT_G og aukning á útskilnaði glúkósa í þvagi í ljós. Með upphafsgildi RT_G u.þ.b. 13 mmól/l kom hámarksbæling í ljós á 24 klst. meðalgildi RT_G eftir 300 mg sólarhringsskammt í u.þ.b. 4 mmól/l til 5 mmól/l hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 í 1. stigs rannsóknnum, sem bendir til lítillar hættu á meðferðartengdu blóðsykursfalli. Lækkun RT_G leiddi til aukins útskilnaðar glúkósa í þvagi hjá sjúklingum með sykursýki 2 sem fengu 100 mg eða 300 mg af kanaglíflozín á bilinu 77 g/sólarhring til 119 g/sólarhring í 1. stigs rannsóknunum, útskilnaður glúkósa í þvagi sem kom fram þýðir tap á 308 kkal/sólarhring til 476 kkal/sólarhring. RT_G lækkunin og aukning á útskilnaði glúkósa í þvagi hélt áfram á 26 vikna skammtatímabili hjá sjúklingar með sykursýki af tegund 2. Miðlungsaaukning (yfirleitt < 400 ml til 500 ml) á sólarhringsþvagsmagni kom fram sem dró úr á nokkrum meðferðardögum. Útskilnaður þvagsýru með þvagi jókst tímabundið með kanaglíflozín (19% aukning frá upphafsgildi á degi 1 og minnkaði síðan í 6% á degi 2 og 1% á degi 13). Þessu fylgdi u.þ.b. 20% viðvarandi lækkun á þéttni þvagsýru í sermi.

Í stakskammta rannsókn hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 varð seinkun á frásogi glúkósa í þörmum og minnkað magn glúkósa eftir máltíð bæði gegnum nýru og ekki, eftir 300 mg sem tekin voru fyrir blandaða máltíð.

Verkun og öryggi

Alls 10.285 sjúklingar með sykursýki af tegund 2 tóku þátt í níu tvíblindum klínískum samanburðarrannsóknnum á verkun og öryggi til þess að meta áhrif Invokana á blóðsykursstjórn. Þar voru 72% þátttakendanna hvítir, 16% asískir, 4% svartir og 8% annað. 16% sjúklinga voru af rómönskum uppruna. U.þ.b. 58% sjúklinganna voru karlar. Meðalaldur sjúklinga var 59,6 ár (á bilinu 21 árs til 96 ára), 3.082 sjúklingar ≥ 65 ára og 510 sjúklingar ≥ 75 ára. 58% sjúklinga voru með líkamsþyngdarstuðul (BMI) ≥ 30 kg/m². Í klínísku þróunaráætluninni voru 1.085 sjúklingar með upphafsgildi eGFR 30 ml/mín./1,73 m² til < 60 ml/mín./1,73 m² metnir.

Samanburðarrannsóknir með lyfleysu

Kanaglíflozín var rannsakað sem einlyfjameðferð, tvílyfjameðferð með metformini, tvílyfjameðferð með sulphonylurealyfi, þrílyfjameðferð með metformini og sulphonylurealyfi, þrílyfjameðferð með metformini og pioglitazoni og sem viðbótarmeðferð með insúlíni (tafla 2). Almenn séð var árangur af meðferð með kanaglíflozín klínískt og tölfræðilega marktækur ($p < 0,001$) miðað við lyfleysu með tilliti til blóðsykursstjórnar m.a. HbA_{1c}, hlutfalls sjúklinga með HbA_{1c} < 7%, breytingar frá fastandi upphafsgildi glúkósa í plasma og 2 klst. eftir mat. Einnig varð lækkun á líkamsþyngd og lækkun á slagbilsþrýstingi miðað við lyfleysu.

Tafla 2: Niðurstöður úr klínískum samanburðarrannsóknnum með lyfleysu^a

	Einlyfjameðferð (26 vikur)		Lyfleysa (N = 192)
	Kanaglíflozín		
	100 mg (N = 195)	300 mg (N = 197)	
HbA _{1c} (%)			
Upphafsgildi (meðaltal)	8,06	8,01	7,97

Breyting frá upphafsgildi (leiðrétt meðaltal)	-0,77	-1,03	0,14
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-0,91 ^b (-1,09; -0,73)	-1,16 ^b (-1,34; -0,98)	N/A ^c
Sjúklingar (%) með HbA_{1c} < 7%	44,5 ^b	62,4 ^b	20,6
Líkamsþyngd			
Upphafsgildi (meðaltal) í kg	85,9	86,9	87,5
Breyting frá upphafsgildi í % (leiðrétt meðaltal)	-2,8	-3,9	-0,6
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-2,2 ^b (-2,9; -1,6)	-3,3 ^b (-4,0; -2,6)	N/A ^c
Tvílyfjameðferð með metformini (26 vikur)			
	Kanaglíflozín + metformin		Lyfleysa + metformin (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA_{1c} (%)			
Upphafsgildi (meðaltal)	7,94	7,95	7,96
Breyting frá upphafsgildi (leiðrétt meðaltal)	-0,79	-0,94	-0,17
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
Sjúklingar (%) með HbA_{1c} < 7%	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Líkamsþyngd			
Upphafsgildi (meðaltal) í kg	88,7	85,4	86,7
Breyting frá upphafsgildi í % (leiðrétt meðaltal)	-3,7	-4,2	-1,2
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Þrílyfjameðferð með metformini og sulphonylurealyfi (26 vikur)			
	Kanaglíflozín + metformin og sulphonylurealyf		Lyfleysa + metformin og sulphonylurealyf (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA_{1c} (%)			
Upphafsgildi (meðaltal)	8,13	8,13	8,12
Breyting frá upphafsgildi (leiðrétt meðaltal)	-0,85	-1,06	-0,13
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
Sjúklingar (%) með HbA_{1c} < 7%	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Líkamsþyngd			
Upphafsgildi (meðaltal) í kg	93,5	93,5	90,8
Breyting frá upphafsgildi í % (leiðrétt meðaltal)	-2,1	-2,6	-0,7
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Viðbótarmeðferð með insúlíni^d (18 vikur)			
	Kanaglíflozín + insúlín		Lyfleysa + insúlín (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Upphafsgildi (meðaltal)	8,33	8,27	8,20
Breyting frá upphafsgildi (leiðrétt meðaltal)	-0,63	-0,72	0,01

Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (97,5% CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
Sjúklingar (%) með HbA_{1c} < 7%	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Líkamsþyngd			
Upphafsgildi (meðaltal) í kg	96,9	96,7	97,7
Breyting frá upphafsgildi í % (leiðrétt meðaltal)	-1,8	-2,3	0,1
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (97,5% CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

^a Þýði sem áætlað var að meðhöndla (intent-to-treat population) þar sem notast er við seinustu mælingu í rannsókn áður en farið er að meðhöndla blóðsykursfall.

^b $p < 0,001$ samanborið við lyfleysu.

^c Á ekki við.

^d Kanaglíflozín sem viðbótarmeðferð við insúlín (með eða án annarra blóðsykurslækkandi lyfja).

Auk rannsóknanna sem kynntar eru hér að ofan voru niðurstöður varðandi áhrif á blóðsykur, sem fram kom í 18 vikna undirrannsókn á tvílyfjameðferð með sulphonylurealyfi og 26 vikna þrílyfjameðferð með metformini og pioglitazoni, yfirleitt sambærilegar við niðurstöður annarra rannsókna.

Rannsóknir með samanburði við virkt lyf

Kanaglíflozín var borið saman við glimepiríð sem tvílyfjameðferð með metformini og borið saman við sitagliptin sem þrílyfjameðferð með metformini og sulphonylurealyfi (tafla 3). Með kanaglíflozín 100 mg í tvílyfjameðferð með metformini kom sambærileg lækkun á HbA_{1c} frá upphafsgildi og enn meiri lækkun ($p < 0,05$) á HbA_{1c} eftir 300 mg samanborið við glimepiríð og þannig var sýnt fram á jafngildi (non-inferiority). Færri sjúklingar sem fengu kanaglíflozín 100 mg (5,6%) og kanaglíflozín 300 mg (4,9%) urðu a.m.k. einu sinni fyrir blóðsykursfalli á 52 vikna meðferðartímabili samanborið við hópinn sem fékk glimepiríð (34,2%). Í rannsókn, þar sem samanburður var gerður á kanaglíflozín 300 mg og sitagliptini 100 mg í þrílyfjameðferð með metformini og sulphonylurealyfi, var kanaglíflozín jafngilt ($p < 0,05$) og betra ($p < 0,05$) varðandi lækkun á HbA_{1c} miðað við sitagliptin. Tíðni blóðsykursfalls með kanaglíflozín 300 mg og sitagliptini 100 mg var 40,7% og 43,2%. Einnig kom fram marktæk bætning á líkamsþyngd og lækkun slagbilþrýstings samanborið við glimepiríð og sitagliptin.

Tafla 3: Niðurstöður úr klínískum rannsóknum með virkum samanburði^a

Samanburður við glimepiríð sem tvílyfjameðferð með metformini (52 vikur)			
	Kanaglíflozín + metformin		Glimepiríð (aðlagður) + metformin (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
HbA_{1c} (%)			
Upphafsgildi (meðaltal)	7,78	7,79	7,83
Breyting frá upphafsgildi (leiðrétt meðaltal)	-0,82	-0,93	-0,81
Mismunur miðað við glimepiríð (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
Sjúklingar (%) með HbA_{1c} < 7%	53,6	60,1	55,8
Líkamsþyngd			
Upphafsgildi (meðaltal) í kg	86,8	86,6	86,6
Breyting frá upphafsgildi í % (leiðrétt meðaltal)	-4,2	-4,7	1,0
Mismunur miðað við glimepiríð (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c

Samanburður við sitagliptin sem þrílyfjameðferð með metformini og sulphonylurealyfi (52 vikur)		
	Kanaglíflozín 300 mg + metformin og sulphonylurealyf (N = 377)	Sitagliptin 100 mg + metformin og sulphonylurealyf (N = 378)
HbA_{1c} (%)		
Upphafsgildi (meðaltal)	8,12	8,13
Breyting frá upphafsgildi (leiðrétt meðaltal)	-1,03	-0,66
Mismunur miðað við sitagliptin (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)	N/A ^c
Sjúklingar (%) með HbA_{1c} < 7%	47,6	35,3
Líkamsþyngd		
Upphafsgildi (meðaltal) í kg	87,6	89,6
Breyting frá upphafsgildi í % (leiðrétt meðaltal)	-2,5	0,3
Mismunur miðað við sitagliptin (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/A ^c

^a Þýði sem áætlað var að meðhöndla (intent-to-treat population) þar sem notast er við seinustu mælingu í rannsókn áður en farið er að meðhöndla blóðsykursfall.

^b $p < 0,05$.

^c Á ekki við.

^d $p < 0,001$.

Sérstakir sjúklingahópar

Í þremur rannsóknum sem gerðar voru á sérstökum sjúklingahópum (eldri sjúklingar, sjúklingar með eGFR 30 ml/mín./1,73 m² til < 50 ml/mín./1,73 m² og sjúklingar í mikilli áhættu varðandi hjarta- og æðasjúkdóma), var kanaglíflozín bætt við hjá sjúklingum sem voru á stöðugri sykursýkimeðferð (mataræði, einlyfjameðferð eða samsett meðferð).

Aldraðir sjúklingar

Alls 714 sjúklingar ≥ 55 ára til ≤ 80 ára (227 sjúklingar 65 ára til < 75 ára og 46 sjúklingar 75 ára til < 80 ára) með ófullnægjandi blóðsykursstjórn á sykursykursýkimeðferð (blóðsykurslækkandi lyf og/eða á sérstöku mataræði ásamt æfingum) tóku þátt í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð í 26 vikur. Tölfræðilega marktækar ($p < 0,001$) breytingar frá upphafsgildi HbA_{1c} miðað við lyfleysu -0,57% komu fram fyrir 100 mg og fyrir 300 mg -0,70% (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Sjúklingar með eGFR 45 ml/mín./1,73 m² til < 60 ml/mín./1,73 m²

Í sameinaðri greiningu á sjúklingum (N = 721) með upphafsgildi eGFR 45 ml/mín./1,73 m² til < 60 ml/mín./1,73 m², varð klínískt mikilvæg lækun á HbA_{1c} eftir kanaglíflozín samanborið við lyfleysu, -0,47% fyrir kanaglíflozín 100 mg og -0,52% fyrir kanaglíflozín 300 mg. Hjá sjúklingum með upphafsgildi eGFR 45 ml/mín./1,73 m² til < 60 ml/mín./1,73 m² sem fengu kanaglíflozín 100 mg varð bæting á líkamsþyngd miðað við lyfleysu -1,8% og -2,0% hjá þeim sem fengu 300 mg.

Meirihluti sjúklinga með upphafsgildi eGFR 45 ml/mín./1,73 m² til < 60 ml/mín./1,73 m² voru á insúlíni og/eða sulphonylurealyfi (85% [614/721]). Í samræmi við þá aukningu blóðsykursfalls sem gert er ráð fyrir þegar lyf sem tengist ekki blóðsykursfalli er bætt við insúlín og/eða sulphonylurealyfi, varð aukning á tilfellum blóðsykursfalls þegar kanaglíflozín var bætt við insúlín og/eða sulphonylurealyf (sjá kafla 4.8).

Fastandi glúkósi í plasma

Í fjórum samanburðarrannsóknum með lyfleysu, með kanaglíflozín sem einlyfjameðferð eða viðbótarmeðferð með einu eða tveimur blóðsykurslækkandi lyfjum til inntöku, varð meðalbreyting frá upphafsgildi fastandi glúkósa -1,2 mmól/l til -1,9 mmól/l fyrir kanaglíflozín 100 mg og -1,9 mmól/l til

-2,4 mmól/l fyrir kanaglífólzín 300 mg miðað við lyfleysu. Þessar lækkanir voru viðvarandi meðferðartímabilið og nálægt hámarki fyrsta meðferðardaginn.

Glúkósagildi eftir máltíð

Þegar notuð var blönduð máltíð sem álag, dró úr glúkósa eftir máltíð miðað við upphafsgildi samanborið við lyfleysu eða um -1,5 mmól/l til -2,7 mmól/l fyrir kanaglífólzín 100 mg og -2,1 mmól/l til -3,5 mmól/l fyrir 300 mg þegar kanaglífólzín var gefið sem einlyfjameðferð eða sem viðbótarmeðferð með einu eða tveimur blóðsykurslækkandi lyfjum til inntöku, vegna lækkunar á þétni glúkósa fyrir máltíð og vegna minnkaðs glúkósa eftir máltíð.

Líkamsþyngd

Kanaglífólzín 100 mg og 300 mg sem einlyfjameðferð og sem tví- eða þrílyfjaviðbótarmeðferð olli tölfræðilega marktækri lækkun á líkamsþyngd á 26 vikum miðað við lyfleysu. Í tveimur 52 vikna rannsóknum með samanburði við virk lyf, þar sem gerður var samanburður á kanaglífólzín og glimepiríði og sitagliptíni, varð viðvarandi og tölfræðilega marktæk meðaltalslækkun á líkamsþyngd fyrir kanaglífólzín sem viðbótarmeðferð við metformín -4,2% og -4,7% fyrir kanaglífólzín 100 mg og 300 mg samanborið við samsetninguna glimepiríð og metformín (1,0%) og -2,5% fyrir kanaglífólzín 300 mg í samsettri meðferð með metformíni og sulphonylurealyfi samanborið við sitagliptín í samsettri meðferð með metformíni og sulphonylurealyfi (0,3%).

Hjá undirhópi sjúklinga (N = 208) úr samanburðarrannsókninni með virku lyfi á tvílyfjameðferð með metformíni, sem fóru í beinþéttimælingu (DXA) og tölvusneiðmynd af kvið (CT) til þess að meta líkamssamsetningu, kom fram að u.þ.b. tveir þriðju hlutar þyngdarmissis með kanaglífólzíninu var vegna taps á fitumassa þar sem tap innnyflafitu og húðkviðfitu var svipað. Í klínískri rannsókn á eldri sjúklingum tóku 211 þátt í undirannsókn á líkamssamsetningu með DXA líkamssamsetningar-greiningu. Í ljós kom að u.þ.b. tveir þriðju hlutar þyngdartaps sem tengdist kanaglífólzíninu voru vegna fitutaps miðað við lyfleysu. Engar þýðingarmiklar breytingar á beinþétni voru í frauðbeini og skelbeini.

Öryggi varðandi hjarta og æðar

Fyrirfram ákveðin bráðabrigðasafngreining á meiriháttar hjarta- og æðasjúkdómum var gerð í 2. og 3. stigs klínískum rannsóknum með 9.632 sjúklingum með sykursýki af tegund 2, þar á meðal 4.327 sjúklingum (44,9%) með hjarta- og æðasjúkdóm eða í mikilli hættu á hjarta og æðasjúkdómum og sem eru þátttakendur í yfirstandandi hjarta- og æðarannsókn. Áhættuhlutfall fyrir samsettan fyrsta endapunkt (dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, heilaslag sem leiddi ekki til dauða, hjartadrep sem leiddi ekki til dauða og hvikul hjartaöng sem krafðist sjúkrahússinnlagnar) fyrir kanaglífólzín (báðir styrkleikar sameinaðir) á *móti* samanburði við virk lyf og lyfleysu var 0,91 (95% CI: 0,68; 1,22); því voru engar vísbendingar um aukna hættu á hjarta og æðar með kanaglífólzíninu miðað við samanburð. Áhættuhlutfall var svipað fyrir 100 mg og 300 mg.

Blóðþrýstingur

Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu varð meðaltalslækkun í slagbilsþrýstingi fyrir kanaglífólzín 100 mg -3,9 mmHg og fyrir 300 mg -5,3 mmHg, samanborið við lyfleysu (-0,1 mmHg) og minni áhrif á þanbilsþrýsting þar sem meðaltalsbreyting fyrir kanaglífólzín 100 mg var -2,1 mmHg og fyrir 300 mg var -2,5 mmHg, samanborið við lyfleysu (-0,3 mmHg). Ekki var greinanleg breyting á hjartsláttartíðni.

Sjúklingar með upphafsgildi $HbA_{1c} > 10\%$ til $\leq 12\%$

Í undirannsókn á sjúklingum með upphafsgildi $HbA_{1c} > 10\%$ til $\leq 12\%$, með kanaglífólzín sem einlyfjameðferð, lækkaði HbA_{1c} miðað við upphafsgildi (ekki aðlagð að lyfleysu) um -2,13% og -2,56% fyrir kanaglífólzín 100 mg og 300 mg.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á kanaglífólzíninu hjá einum eða fleiri undirhópum barna við sykursýki af tegund 2 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf kanaglífólzínins eru í meginatriðum svipuð hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Eftir inntöku á stökum 100 mg og 300 mg skammti hjá heilbrigðum einstaklingum frásogast kanaglífólzín hratt og hámarksplasmaþéttni (miðgildi T_{max}) var náð 1 klst. til 2 klst. eftir gefinn skammt. C_{max} og AUC fyrir kanaglífólzín í plasma jókst í réttu hlutfalli við skammta á bilinu 50 mg til 300 mg. Lokahelmingunartími ($t_{1/2}$) (sem meðalgildi \pm staðalfrávik) var $10,6 \pm 2,13$ klst. fyrir 100 mg og $13,1 \pm 3,28$ klst. fyrir 300 mg. Jafnvægi var náð eftir 4 daga til 5 daga með skömmuninni kanaglífólzín 100 mg til 300 mg einu sinni á sólarhring. Lyfjahvörf kanaglífólzínins eru ekki háð tíma og það safnast fyrir í plasma í allt að 36% eftir endurtekna 100 mg og 300 mg skammta.

Frásog

Meðalgildi heildaraðgengis eftir inntöku kanaglífólzínins er u.þ.b. 65%. Fiturík fæða samhlíða gjöf kanaglífólzínins hafði engin áhrif á lyfjahvörf kanaglífólzínins, því má taka Invokana með mat eða án. En þar sem hugsanlegt er að dragi úr hækkun glúkósa í plasma eftir máltíð vegna seinkaðs frásogs glúkósa í þörmum, er mælt með að Invokana sé tekið fyrir fyrstu máltíð dagsins (sjá kafla 4.2 og 5.1).

Dreifing

Meðalgildi dreifingarrúmmáls kanaglífólzínins við jafnvægi var 119 lítrar eftir staka innrennslisgjöf í bláæð hjá heilbrigðum einstaklingum, sem bendir til mikillar dreifingar í vefi. Kanaglífólzín er í miklum mæli bundið próteinum í plasma (99%), aðallega albúmíni. Próteinbinding er óháð plasmaþéttni kanaglífólzínins. Ekki er merkjanleg breyting á próteinbindingu í plasma hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

Umbrot

O-glucuronering er aðalumbrots- og útskilnaðarleið kanaglífólzínins, sem verður aðallega fyrir glucuroneringu fyrir tilstilli UGT1A9 og UGT2B4 í tvö óvirk *O*-glucuroníð umbrotsefni. Umbrot kanaglífólzín fyrir tilstilli CYP3A4 (oxun) er minniháttar (u.þ.b. 7%) hjá mönnum.

Í *in vitro* rannsóknum hamlaði kanaglífólzín ekki cytochrom P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 eða CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 og örvaði ekki CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 við hærri þéttni en læknanlega. Ekki komu fram klínískt mikilvæg áhrif á CYP3A4 *in vivo* (sjá kafla 4.5).

Brotthvarf

Eftir inntöku staks skammt af [^{14}C] kanaglífólzín hjá heilbrigðum einstaklingum, 41,5%, 7,0% og 3,2% af gefnum geislamerktum skammti fannst í hægðum sem kanaglífólzín, hydroxylerað umbrotsefni og *O*-glucuroníð umbrotsefni, í sömu röð. Lifrarþarmahringrás kanaglífólzínins var hverfandi.

U.þ.b. 33% af gefnum geislamerktum skammti skilst út með þvagi, aðallega sem *O*-glucuroníð umbrotsefni (30,5%). Minna en 1% af skammtinum skilst út sem óbreytt kanaglífólzín í þvagi. Nýrnaúthreinsun 100 mg og 300 mg skammta af kanaglífólzín var á bilinu 1,30 ml/mín. til 1,55 ml/mín.

Úthreinsun kanaglífólzínins er lítil, meðal altæk úthreinsun er u.þ.b. 192 ml/mín. hjá heilbrigðum einstaklingum eftir gjöf í bláæð.

Sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Lyfjahlöf kanaglífólzín 200 mg voru metin í einskammta opinni rannsókn og mat lagt á sjúklinga með mismikla skerðingu á nýrnastarfsemi (flokkað samkvæmt CrCl byggt á Cockroft-Gault jöfnunni) borið saman við heilbrigða einstaklinga. Í rannsókninni voru 8 einstaklingar með eðlilega nýrnastarfsemi (CrCl \geq 80 ml/mín.), 8 einstaklingar með væga skerðingu (CrCl 50 ml/mín. til $<$ 80 ml/mín.), 8 einstaklingar með í meðallagi mikla skerðingu (CrCl 30 ml/mín. til $<$ 50 ml/mín.) og 8 einstaklingar með verulega skerta nýrnastarfsemi (CrCl $<$ 30 ml/mín.) og einnig 8 með nýrnasjúkdóm á lokastigi í blóðskilun.

C_{max} fyrir kanaglífólzín jókst í meðallagi mikið eða um 13% hjá einstaklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi, 29% hjá einstaklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi og 29% hjá einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi, en ekki hjá sjúklingum sem voru í skilun. Miðað við hjá heilbrigðum einstaklingum jókst AUC fyrir kanaglífólzín um u.þ.b. 17% hjá einstaklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi, 63% hjá einstaklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi og 50% hjá einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi, en var svipuð hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi og hjá heilbrigðum einstaklingum.

Óverulega er hægt að fjarlægja kanaglífólzín með blóðskilun.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Miðað við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi er hlutfall margfeldismeðaltals C_{max} og AUC_{∞} fyrir kanaglífólzín 107% og 110%, hjá einstaklingum með Child-Pugh flokk A (vægt skert lifrarstarfsemi) og 96% og 111%, hjá einstaklingum með Child-Pugh flokk B (meðalskert) lifrarstarfsemi eftir gjöf staks 300 mg skammts af kanaglífólzín.

Ekki er talið að þessi munur hafi klíníska þýðingu. Engin klínísk reynsla er varðandi sjúklinga með Child-Pugh flokk C (verulega) skert lifrarstarfsemi.

Aldraðir (\geq 65 ára)

Aldur hafði enga klíníska þýðingu í sambandi við lyfjahlöf kanaglífólzín byggt á þýðisgreiningu á lyfjahlöfum (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.8).

Börn

Rannsóknir á lyfjahlöfum kanaglífólzín hjá börnum hafa ekki verið gerðar.

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Lyfjaerfðafærði

Bæði UGT1A9 og UGT2B4 geta orðið fyrir genafjölbreytni. Í sameinaðri greiningu á klínískum gögnum kom í ljós 26% aukning á AUC fyrir kanaglífólzín hjá UGT1A9*1/*3 berum og 18% hjá UGT2B4*2/*2 berum. Ekki er gert ráð fyrir að þessi aukning á útsetningu fyrir kanaglífólzín skipti máli klínískt. Áhrif þess að vera með hreina arfgerð (UGT1A9*3/*3, tíðni $<$ 0,1%) eru líklega greinilegri en hafa ekki verið rannsökuð.

Kyn, kynþáttur/uppruni og líkamsþyngdarstuðull hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahlöf kanaglífólzín samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahlöfum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðaefni.

Engin áhrif af kanaglífólzín komu í ljós á frjósemi og frumstig þroska fóstursvísa hjá rottum við útsetningu sem var allt að 19-föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn.

Í rannsókn á þroska fósturvísis/fósturs hjá rottum kom fram seinkun á beinmyndun ristarbeins við altæka útsetningu sem var 73-falt og 19-falt hærri en klínísk útsetning við 100 mg og 300 mg skammta. Ekki er þekkt hvort hægt sé að rekja seinkun á beinmyndun til áhrifa kanaglífólzínins á kalsíumsamvægi sem sést hjá fullorðnum rottum. Einnig kom seinkun beinmyndunar í ljós í samsetningunni kanaglífólzín með metformini sem var greinilegri en fyrir metformin eitt og sér við útsetningu fyrir kanaglífólzín sem var 43-föld klínísk útsetning miðað við 100 mg skammta og 12-föld klínísk útsetning miðað við 300 mg skammta.

Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu leiddi kanaglífólzín, sem var gefið kvenrottum frá 6. degi þungunar til 20. dags mjólkurgjafar, til lækkunar á líkamsþyngd hjá karl- og kvenafkvæmum við skammta sem höfðu eiturverkun hjá móður > 30 mg/kg/sólarhring (útsetning \geq 5,9-föld útsetning fyrir kanaglífólzín hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt. Eiturverkun hjá móður var bundin við minnkaða líkamsþyngdaraukningu.

Rannsókn á ungum rottum sem fengu kanaglífólzín frá 1. degi til og með 90. dags eftir fæðingu sýndi ekki aukið næmi samanborið við áhrif sem komu fram hjá fullorðnum rottum. Samt kom útvíkkun nýrnaskjólðu í ljós við mörk um engin merkjanleg áhrif (No Observed Effect Level [NOEL]) við útsetningu sem var 2,4-föld klínísk útsetning við 100 mg skammt og 0,6-föld útsetning við 300 mg skammt og sem gekk ekki að fullu til baka á u.þ.b. 1 mánaðar batatímabili. Varanlegar niðurstöður varðandi nýru hjá ungum rottum má að öllum líkindum rekja til minnkaðrar hæfni nýrans sem er að þroskast til að hafa stjórn á auknu þvagsmagni af völdum kanaglífólzínins þar sem starfrænn þroski nýrna hjá rottum heldur áfram í 6 vikur eftir fæðingu.

Kanaglífólzín jók ekki tíðni æxla hjá karl- og kvenmúsum í tveggja ára rannsókn með skömmtum sem voru 10, 30 og 100 mg/kg. Stærsti skammturinn 100 mg/kg leiddi til u.þ.b. 14-falds klínísku 300 mg skammts, byggt á AUC útsetningu. Kanaglífólzín jók tíðni Leydigfrumuæxla í eista hjá karlrottum eftir alla skammta sem prófaðir voru (10, 30 og 100 mg/kg), minnsti skammturinn 10 mg/kg er u.þ.b. 1,5-faldur klínískur 300 mg skammtur, byggt á AUC útsetningu. Stærri kanaglífólzín skammturinn (100 mg/kg) hjá karl- og kvenrottum jók tíðni krómíklaæxlis og æxlis í nýrnápíplum. Byggt á AUC útsetningu, eru mörk um engin merkjanleg áhrif (NOEL) 30 mg/kg/sólarhring fyrir krómíklaæxli og æxli í nýrnápíplum u.þ.b. 4,5-föld útsetning eftir klínískan sólarhringsskammt sem er 300 mg. Byggt á forklínískum og klínískum rannsóknum á verkunarhætti er talið að Leydigfrumuæxli, æxli í nýrnápíplum og krómíklaæxli séu sértæk fyrir rottur. Æxli í nýrnápíplum og krómíklaæxli af völdum kanaglífólzínins hjá rottum virðist vera vegna vanfrásogs karbóhýdrata sem afleiðing hömlunar kanaglífólzínins á SGLT1 í þörmum hjá rottum. Klínískar rannsóknir á verkunarhætti hafa ekki sýnt fram á vanfrásog karbóhýdrata hjá mönnum við skammta kanaglífólzínins sem eru allt að 2-faldur ráðlagður klínískur hámarksskammtur. Leydigfrumuæxli tengjast auknu gulbúshormóni, sem þekkt er að taki þátt í myndun Leydigfrumuæxlis hjá rottum. Í 12 vikna klínískri rannsókn var ekki aukning á óorvuðu gulbúshormóni hjá karlkyns sjúklingum sem fengu meðferð með kanaglífólzín.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Vatnsfrír laktósi
Örkristallaður sellulósi
Hydroxýprópýlsellulósi
Natríumcroscarmellósi
Magnesíumsterat

Filmuhúð

Polyvinylalkóhól
Títandíoxíð (E171)

Macrogól 3350
Talkúm
Gult járnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Polyvínýlklóríð/ál (PVC/ál) rifgötuð stakskammtaþynna.
Pakkingastærðir eru 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 og 100 x 1 filmuhúðuð tafla.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. nóvember 2013

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Invokana 300 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur kanaglífólózínhemihýdrat, sem jafngildir 300 mg af kanaglífólózíni.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver tafla inniheldur 117,78 mg af mjólkursykri (laktósa).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Taflan er hvít, hylkjalaga, u.þ.b. 17 mm að lengd, með hraða losun og filmuhúð, merkt „CFZ“ á annarri hliðinni og „300“ á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Invokana er ætlað fullorðnum 18 ára og eldri með sykursýki af tegund 2 til þess að bæta blóðsykursstjórn sem:

Einlyfjameðferð

Þegar mataræði og æfingar eingöngu veita ekki fullnægjandi blóðsykursstjórn hjá sjúklingum þar sem notkun metformíns er talin óhentug vegna þess að það þolist ekki eða vegna frábendinga.

Viðbótarmeðferð

Viðbótarmeðferð við önnur blóðsykurslækkandi lyf m.a. insúlín, þegar ekki næst fullnægjandi stjórn á blóðsykri með þeim lyfjum ásamt mataræði og æfingum (sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.1 varðandi upplýsingar um mismunandi viðbótarmeðferðir).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður upphafsskammtur kanaglífólózíns er 100 mg einu sinni á sólarhring. Hjá sjúklingum sem þola kanaglífólózín 100 mg einu sinni á sólarhring og eru með áætlaðan gaukulsúnarhraða (eGFR) ≥ 60 ml/mín./1,73 m² eða CrCl ≥ 60 ml/mín. og þurfa þrengri mörk við blóðsykursstjórnun má auka skammtinn í 300 mg á sólarhring til inntöku (sjá hér fyrir neðan og kafla 4.4).

Gæta skal varúðar þegar skammtur er aukinn hjá sjúklingum ≥ 75 ára, sjúklingum með þekktan hjarta- og æðasjúkdóm og öðrum sjúklingum þar sem aukin þvagmyndun í upphafi af völdum kanaglífólózíns skapar áhættu (sjá kafla 4.4). Áður en meðferð með kanaglífólózíni hefst er ráðlagt að leiðrétta ástand sjúklings þegar vísbendingar eru um vökvaskort (volume depletion) (sjá kafla 4.4).

Þegar kanaglífólózín er notað sem viðbótarmeðferð með insúlíni eða insúlín seytingarörva (t.d. sulphonylurealyf) þarf hugsanlega minni skammt af insúlíni eða insúlín seytingarörva til að draga úr líkum á blóðsykursfalli (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Aldraðir (≥ 65 ára)

Taka þarf tillit til nýrnastarfsemi og hættu á vökvaskorti (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með eGFR 60 ml/mín./1,73 m² til < 90 ml/mín./1,73 m² eða CrCl 60 ml/mín. til < 90 ml/mín. þarf ekki að aðlaga skammta.

Ekki skal hefja meðferð með kanaglífólózíni hjá sjúklingum með eGFR < 60 ml/mín./1,73 m² eða CrCl < 60 ml/mín. Hjá sjúklingum sem þola kanaglífólózín og eGFR er viðvarandi undir 60 ml/mín./1,73 m² eða CrCl 60 ml/mín. á að aðlaga skammta kanaglífólózíns að 100 mg einu sinni á sólarhring eða halda áfram með 100 mg einu sinni á sólarhring. Hætta skal meðferð með kanaglífólózíni þegar eGFR er viðvarandi undir 45 ml/mín./1,73 m² eða CrCl er viðvarandi undir 45 ml/mín. (sjá kafla 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Kanaglífólózín á ekki heldur að nota hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi og sjúklingum í skilun þar sem ekki er gert ráð fyrir að meðferðin skili árangri hjá þessum hópi sjúklinga (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta eða meðalskerta lifrarstarfsemi.

Kanaglífólózín hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi og ekki er ráðlagt að nota það hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Invokana hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku

Invokana er ætlað til inntöku einu sinni á sólarhring, helst fyrir fyrstu máltíð dagsins. Töflurnar á að gleypa heilar.

Ef gleymist að taka skammt á að taka hann um leið og munað er eftir því, þó á ekki að taka tvo skammta sama daginn.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

Invokana hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 og því er ekki ráðlagt að nota það hjá þessum sjúklingum.

Invokana á ekki að nota til meðferðar á ketónblóðsýringu hjá sykursjúkum þar sem hún skilar ekki árangri.

Notkun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

Verkun kanaglífólzíns er háð nýrnastarfsemi og verkunin minnkar hjá sjúklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi og er líklega ekki til staðar hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Greint var frá aukinni tíðni aukaverkana í tengslum við vökvaskort (t.d. stöðuháð sundl, stöðuháður lágþrýstingur, lágþrýstingur) hjá sjúklingum með eGFR < 60 ml/mín./1,73m² eða CrCl < 60 ml/mín, sérstaklega við 300 mg skammta. Auk þess var oftast greint frá kalíumhækkun og meiri aukningu á kreatíníni í sermi og þvagefni í blóði (BUN) hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.8).

Þess vegna á ekki að nota stærri skammt af kanaglífólzín en 100 mg einu sinni á sólarhring hjá sjúklingum með eGFR < 60 ml/mín./1,73 m² eða CrCl < 60 ml/mín. og ekki að nota kanaglífólzín hjá sjúklingum með eGFR < 45 ml/mín./1,73 m² eða CrCl < 45 ml/mín. (sjá kafla 4.2). Kanaglífólzín hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (eGFR < 30 ml/mín./1,73 m² eða CrCl < 30 ml/mín.) eða nýrnasjúkdóm á lokastigi.

Ráðlagt er að fylgjast með nýrnastarfsemi samkvæmt eftirfarandi:

- Áður en meðferð með kanaglífólzín hefst og a.m.k. árlega eftir það (sjá kafla 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2)
- Áður en samhliða meðferð með lyfi sem getur dregið úr nýrnastarfsemi hefst og reglulega eftir það
- A.m.k. tvisvar til fjórum sinnum á ári ef nýrnastarfsemi nálgast það að vera meðalskert. Ef nýrnastarfsemin fer ítrekað niður fyrir eGFR < 45 ml/mín./1,73 m² eða CrCl < 45 ml/mín. skal hætta meðferð með kanaglífólzín.

Notkun hjá sjúklingum sem eru í hættu á aukaverkunum sem tengjast vökvaskorti (volume depletion)

Vegna verkunarháttar kanaglífólzíns eykst útskilnaður glúkósa með þvagi og við það eykst þvagmyndun (osmotic diuresis), sem getur dregið úr blóðrúmmáli og lækkað blóðþrýsting (sjá kafla 5.1). Í klínískum samanburðarrannsóknum með kanaglífólzín var aukning aukaverkana sem tengjast vökvaskorti (t.d. stöðuháð sundl, stöðuháður lágþrýstingur eða lágþrýstingur) algengari eftir 300 mg skammt og komu oftast fram fyrstu þrjá mánuðina (sjá kafla 4.8).

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem eiga á hættu að fá blóðþrýstingsfall af völdum kanaglífólzíns, t.d. sjúklingum með þekktan hjarta- og æðasjúkdóm, sjúklingum með eGFR < 60 ml/mín./1,73 m², sjúklingum sem eru á blóðþrýstingslækkandi meðferð og með sögu um lágþrýsting, sjúklingum sem nota þvagrásilyf eða öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára) (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Vegna vökvaskorts sást yfirleitt lítilsháttar meðallækkun á eGFR fyrstu 6 vikur meðferðar með kanaglífólzín. Hjá sjúklingum sem eru næmir fyrir frekari minnkun á blóðrúmmáli eins og lýst er hér að ofan varð stundum meiri lækkun á eGFR (> 30%), sem gekk síðan til baka og varð sjaldan til þess að hætta þyrfti meðferð með kanaglífólzín (sjá kafla 4.8).

Ráðleggja á sjúklingum að greina frá einkennum vökvaskorts. Ekki er mælt með notkun kanaglífólzíns hjá sjúklingum sem nota hávirgni þvagrásilyf (loop diuretics) (sjá kafla 4.5) eða sem eru með vökvaskort, t.d. vegna bráðasjúkdóms (eins og sjúkdóms í meltingarfærum).

Hjá sjúklingum sem fá kanaglífólzín og fá viðbótarkvilla sem geta leitt til vökvaskorts (eins og sjúkdómur í meltingarfærum), er ráðlagt að fylgjast náið með blóðrúmmáli (t.d. almenn skoðun, blóðþrýstingsmælingar, rannsóknarstofupróf svo sem mat á nýrnastarfsemi) og blóðsöltum. Hugsanlega þarf að gera tímabundið hlé á meðferð með kanaglífólzín hjá sjúklingum sem fá

vökvaskort á meðan þeir eru á meðferð með kanaglífólzíní þar til það hefur verið leiðrétt. Ef hlé er gert á meðferð skal íhuga að mæla oftár glúkósa.

Ketónblóðsýring vegna sykursýki

Í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hefur verið greint frá mjög sjaldgæfum tilvikum ketónblóðsýringar vegna sykursýki, m.a. lífshættulegum tilvikum, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með SGLT2 hemlum þ.á m. kanaglífólzíní. Í þó nokkrum þessara tilfella voru einkennin ódæmigerð með aðeins miðlungs aukningu á blóðsykri, undir 14 mmól/l (250 mg/dl). Ekki er vitað hvort stærri skammtar af kanaglífólzíní auka líkur á ketónblóðsýringu.

Hafa þarf í huga hættu á ketónblóðsýringu vegna sykursýki ef ósértæk einkenni eins og ógleði, uppköst, lystarleysi, kviðverkur, óhemjumikill þorsti, öndunarerfiðleikar, ringlun, óvenjuleg þreyta eða syfja kemur fram. Strax og einkennin koma fram á að meta sjúklinginn með tilliti til ketónblóðsýringar, óháð blóðsykursgildum.

Ef grunur eða staðfesting er á ketónblóðsýringu á tafarlaust að hætta meðferð með kanaglífólzíní.

Gera á hlé á meðferð hjá sjúklingum sem eru inniliggjandi vegna stórrar skurðaðgerðar eða vegna bráðra alvarlegra veikinda. Í báðum tilvikum má hefja meðferð með kanaglífólzíní á ný þegar ástand sjúklings er orðið stöðugt.

Áður en meðferð með kanaglífólzíní er hafin þarf að hafa í huga þætti í sögu sjúklings sem gætu aukið hættu á ketónblóðsýringu.

Sjúklingar sem geta verið í aukinni hættu á ketónblóðsýringu eru m.a. sjúklingar með takmarkaða betafrumuvirkni (t.d. sjúklingar með sykursýki af tegund 2 með lítið magn C-peptíða eða mótefnatengd sykursýki hjá fullorðnum (latent autoimmune diabetes in adults, LADA) eða sjúklingar með sögu um brisbólgu), sjúklingar með sjúkdóm sem veldur takmarkaðri fæðuinntöku eða alvarlegri vökvapurð, sjúklingar þar sem insúlínskammtar hafa verið minnkaðir og sjúklingar í aukinni insúlínþörf vegna bráðra veikinda, skurðaðgerðar eða áfengismisnotkunar. SGLT2 hemla á að nota með varúð hjá þessum sjúklingum.

Ekki er mælt með að meðferð með SGLT2 hemlum sé hafin á ný hjá sjúklingum sem hafa fengið ketónblóðsýringu við meðferð með SGLT2 hemlum nema ef annar greinilegur áhættuþáttur er þekktur og ráðin hefur verið bót á honum.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun kanaglífólzínís hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 og ekki á að nota kanaglífólzíní til meðferðar hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1. Takmarkaðar upplýsingar úr klínískum rannsóknum benda til að ketónblóðsýring sé algeng hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 sem fá meðferð með SGLT2 hemlum.

Aukin blóðkornaskil

Aukin blóðkornaskil (haematocrit) komu fram við meðferð með kanaglífólzíní (sjá kafla 4.8). Þess vegna skal gæta varúðar hjá sjúklingum sem þegar eru með aukin blóðkornaskil.

Aldraðir (≥ 65 ára)

Meiri hættu getur verið á vökvaskorti hjá öldruðum sjúklingum, líkur eru á að þeir noti þvagræsilyf og séu með skerta nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum ≥ 75 ára var greint frá aukinni tíðni aukaverkana sem tengjast vökvaskorti (t.d. stöðuháð sundl, stöðuháður lágþrýstingur, lágþrýstingur). Einnig var greint frá aukinni lækkun eGFR hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Sveppasýkingar í kynfærum

Í klínískum rannsóknum var greint frá hvítsveppasýkingu í leggöngum og sköpum hjá konum og húfubólgu (balanitis) eða reðurhúfu- og forhúðarbólga hjá körlum, sem er í samræmi við verkunarhátt

natríum glúkósa co-transporter 2 (SGLT2) hömlunar með auknum útskilnaði glúkósa með þvagi (sjá kafla 4.8). Meiri líkur voru á sýkingum hjá kven- og karlkyns sjúklingum með sögu um sveppasýkingar í kynfærum. Húfubólga og reðurhúfu- og forhúðarbólga kom aðallega fram hjá óumskornum karlkyns sjúklingum. Í mjög sjaldgæfum tilvikum var greint frá forhúðarþröng og stundum þurfti að umskera. Meirihluti sveppasýkinga í kynfærum var meðhöndlaður með staðbundnu sveppalyfi, annaðhvort sem var ávísað af heilbrigðisstarfsmanni eða sjálfmeðhöndlað, meðan á áframhaldandi meðferð með Invokana stóð.

Hjartabilun

Reynsla af NYHA (New York Heart Association) flokki III er takmörkuð og engin reynsla er úr klínískum rannsóknum með kanaglífólzíninu af NYHA flokki IV.

Greining á þvagi

Vegna verkunarháttar kanaglífólzíns mælast sjúklingar sem taka lyfið jákvæðir fyrir glúkósa í þvagi.

Laktósaóþol

Töflurnar innihalda mjólkursykur (laktósa). Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósagalaktósa sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfhrifamilliverkanir

Pvagræsilyf

Kanaglífólzín getur aukið áhrif þvagræsilyfja og getur aukið hættu á vökvapurð og lágþrýstingi (sjá kafla 4.4).

Insúlín og insúlín seytingarörvar

Insúlín og insúlín seytingarörvar, eins og sulphonylurealyf, geta valdið blóðsykursfalli. Því getur þurft minni skammta af insúlíni eða insúlín seytingarörva til að draga úr hættu á blóðsykursfalli þegar þau eru notuð samhliða kanaglífólzíninu (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Lyfjahvarfamilliverkanir

Áhrif annarra lyfja á kanaglífólzín

Umbrot kanaglífólzíns eru aðallega með glucuronsamtengingu fyrir tilstilli UDP glucuronosyl transferasa 1A9 (UGT1A9) og 2B4 (UGT2B4). Kanaglífólzín flyst fyrir tilstilli P-glycopróteins (P-gp) og próteins sem er ónæmt fyrir brjóstakrabbameini (breast cancer resistant protein (BCRP)).

Ensímörvar (eins og jóhannesarjurt [*Hypericum perforatum*], rifampicin, barbitúröt, phenytoin, carbamazepin, ritonavir, efavirenz) geta stuðlað að minni útsetningu fyrir kanaglífólzíninu. Þegar kanaglífólzín var gefið ásamt rifampicini (örvi ýmissa virkra flutninga og umbrotsensíma), dró um 51% úr altækri útsetningu (AUC) fyrir kanaglífólzíninu og 28% úr hámarksþéttni (C_{max}). Þessi minnkaða útsetning fyrir kanaglífólzíninu getur dregið úr verkun.

Ef nauðsynlegt er að gefa lyf sem örva bæði UGT ensím og flutningsprótein samhliða kanaglífólzíninu, þarf að fylgjast með blóðsykursstjórn til þess að meta hvort svörum við kanaglífólzíninu sé fullnægjandi. Ef nauðsynlegt er að gefa lyf sem örvar UGT ensím samhliða kanaglífólzíninu, má íhuga að auka skammtinn í 300 mg einu sinni á sólarhring ef sjúklingar þola vel kanaglífólzín 100 mg einu sinni á sólarhring, eru með $eGFR \geq 60$ ml/mín./1,73 m² eða $CrCl \geq 60$ ml/mín. og þarfnast frekari blóðsykursstjórnar. Hjá sjúklingum með $eGFR 45$ ml/mín./1,73 m² til < 60 ml/mín./1,73 m² eða $CrCl 45$ ml/mín. til < 60 ml/mín., sem taka kanaglífólzín 100 mg og fá samhliða meðferð með UGT ensímörva og þarfnast frekari blóðsykursstjórnar, skal íhuga meðferðir með öðrum blóðsykurslækkandi lyfjum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Cholestyramin getur mögulega minnkað útsetningu fyrir kanaglíflozín. Taka skal kanaglíflozín a.m.k. 1 klst. fyrir eða 4-6 klst. eftir notkun gallskýrutengiefnis til að lágmarka hugsanlega truflun á frásogi þeirra.

Rannsóknir á milliverkunum benda til að lyfjahlöf kanaglíflozíns breytist ekki vegna metformíns, hydrochlorothiazíðs, getnaðarvarnarlyfja til inntöku (ethínýlestradiól og levonorgestrol), ciclosporíns og/eða probenecíðs.

Áhrif kanaglíflozíns á önnur lyfs

Digoxin: Gjöf kanaglíflozíns 300 mg einu sinni á sólarhring í 7 daga ásamt stökum 0,5 mg skammti af digoxíni, fylgt eftir með 0,25 mg daglega í 6 daga jók AUC um 20% og C_{max} um 36% fyrir digoxín, líklega vegna hömlunar á P-gp. Sýnt hefur verið fram á að kanaglíflozín hamlar P-gp *in vitro*. Fylgjast á með sjúklingum sem fá digoxín eða aðra hjartaglykósíða (t.d. digitoxín) eins og við á.

Dabigatran: Áhrif samhliða notkunar með kanaglíflozín (vægur P-gp hemill) á dabigatran etexilat (P-gp hvarfefni) hafa ekki verið rannsökuð. Þar sem þéttni dabigatrans getur aukist þegar kanaglíflozín er til staðar, skal viðhafa eftirlit (fylgjast með merki um blæðingar eða blóðleysi) þegar dabigatran er gefið samhliða kanaglíflozín.

Simvastatin: Gjöf kanaglíflozíns 300 mg einu sinni á sólarhring í 6 daga ásamt stökum 40 mg skammti af simvastatíni (CYP3A4 hvarfefni) jók AUC um 12% og C_{max} um 9% fyrir simvastatín og 18% aukning á AUC og 26% aukning á C_{max} fyrir simvastatínsýru. Ekki er gert ráð fyrir að aukning á útsetningu fyrir simvastatíni og simvastatínsýru skipti máli klínískt.

Ekki er hægt að útiloka hömlun á próteini sem er ónæmt fyrir brjóstakrabbameini (BCRP) af völdum kanaglíflozíns í þörmum og því getur útsetning fyrir lyfjum sem flytjast fyrir tilstilli BCRP verið aukin, t.d. ákveðin statín eins og rosuvastatín og nokkur krabbameinslyf.

Í rannsóknum á milliverkunum hafði kanaglíflozín við stöðuga þéttni engin klínísk áhrif sem skipta máli á lyfjahlöf metformíns, getnaðarvarnarlyfja til inntöku (ethínýlestradiól og levonorgestrol), glibenclamíðs, paracetamóls, hydrochlorothiazíðs eða warfaríns.

Áhrif lyfs á rannsóknarniðurstöður

1,5-AG greining

Aukning í útskilnaði glúkósa með þvagi samhliða notkun Invokana getur ranglega sýnt lægra gildi 1,5-anhýdróglúkítól (1,5-AG) og gert mælingu 1,5-AG óáreiðanlega við mat á blóðsykursstjórnun. Því á ekki að nota 1,5-AG greiningu til að meta blóðsykursstjórnun sjúklinga sem nota kanaglíflozín. Fyrir frekari upplýsingar er ráðlegt að hafa samband við framleiðanda 1,5-AG greiningarprófsins.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um notkun kanaglíflozíns á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Ekki má nota kanaglíflozín á meðgöngu. Hætta á meðferð með kanaglíflozín þegar ljóst er að þungun hefur orðið.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort kanaglíflozín og/eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk hjá mönnum. Fyrirbyggjandi upplýsingar um lyfhrif og eitrefnafræði hjá dýrum sýna að kanaglíflozín/umbrotsefni skiljast út í mjólk og sýna auk þess fram á lyfjafræðileg áhrif á ungvíði á spena og ungar rottur sem

útsettar eru fyrir kanaglíflozín. (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn. Kanaglíflozín á ekki að nota meðan á brjóstgjöf stendur.

Frjósemi

Áhrif kanaglíflozíns á frjósemi hafa ekki verið rannsökuð. Dýrarannsóknir sýndu ekki fram á áhrif á frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Kanaglíflozín hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Engu að síður á sjúklingur að vera vakandi fyrir hættu á blóðsykursfalli þegar kanaglíflozín er notað sem viðbótarmeðferð við insúlín eða insúlín seytingarörva og fyrir aukinni hættu á aukaverkunum sem tengjast vökvaskorti, eins og stöðuháðu sundli (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Öryggi kanaglíflozíns var metið hjá 10.285 sjúklingum með sykursýki af tegund 2 m.a. 3.139 sjúklingar sem fengu kanaglíflozín 100 mg og 3.506 sjúklingar sem fengu kanaglíflozín 300 mg, sem fengu lyf í níu klínískum 3. stigs tvíblindum, samanburðarránsóknum.

Aðalmat á öryggi og þoli fór fram í sameinaðri greiningu (n = 2.313) á fjórum 26 vikna klínískum samanburðarránsóknum með lyfleysu (einlyfjameðferð og viðbótarmeðferð með metformíni, metformíni og sulphonylurealyfi, og metformíni og pioglitazoni). Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá meðan á meðferð stóð voru blóðsykursfall þegar insúlín eða sulphonylurealyf voru einnig notuð, hvítsveppasýking í leggöngum og sköpum, þvagfærasýking og of mikil eða tíð þvaglát. Aukaverkanir sem urðu til þess að $\geq 0,5\%$ allra sjúklinga sem fengu kanaglíflozín þurftu að hætta meðferð í þessum ránsóknum voru hvítsveppasýking í leggöngum og sköpum (0,7% kvenkyns sjúklinga) og hífubólga og reðurhúfu- og forhúðarbólga (0,5% karlkyns sjúklinga). Viðbótargreining á öryggi (m.a. langtímaupplýsingar) úr niðurstöðum allrar kanaglíflozín áætlunarinnar (ránsóknir með lyfleysu og með virkum samanburði) var gerð til þess að meta aukaverkanir sem greint var frá til þess að skilgreina aukaverkanirnar (sjá töflu 1) (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Tafla með aukaverkunum

Aukaverkanirnar í töflu 1 byggjast á sameinaðri greiningu úr fjórum 26 vikna samanburðarránsóknum með lyfleysu (n = 2.313) sem lýst er hér að ofan. Aukaverkanir sem hafa verið tilkynntar við notkun kanaglíflozíns um allan heim eftir markaðssetningu eru einnig taldar upp í töflunni. Aukaverkanirnar hér að neðan eru flokkaðar eftir tíðni og líffærum. Tíðnin er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1: Tafla með lista yfir aukaverkanir (MedDRA) úr samanburðarránsóknum með lyfleysu^a og við notkun eftir markaðssetningu

Flokkun eftir líffærum Tíðni	Aukaverkun
<i>Efnaskipti og næring</i>	
mjög algengar	Blóðsykursfall þegar insúlín eða sulphonylurealyf eru einnig notuð
sjaldgæfar	Vökvaþurrð*
mjög sjaldgæfar	Ketónblóðsýring vegna sykursýki**

Taugakerfi	
sjaldgæfar	Stöðuháð sundl*, Yfirlið*
Æðar	
sjaldgæfar	Lágþrýstingur*, Stöðuháður lágþrýstingur*
Meltingarfæri	
algengar	Hægðatregða, Þorsti ^b , Ógleði
Húð og undirhúð	
sjaldgæfar	Útbrot ^c , Ofsakláði
tíðni ekki þekkt	Ofnæmisbjúgur ^d
Stoðkerfi og stoðvefur	
sjaldgæfar	Beinbrot ^e
Nýru og þvaggfæri	
algengar	Of mikil eða tíð þvaglát ^f , Þvaggfærasýking (tilkynnt hefur verið um nýra- og skjóðubólgu og þvagsýklasótt eftir markaðssetningu)
sjaldgæfar	Nýrnabilun (aðallega í sambandi við skert blóðrúmmál)
Æxlunarfæri og brjóst	
mjög algengar	Hvítsveppasýking í leggöngum og sköpum ^{**·g}
algengar	Húfubólga eða reðurhúfu- og forhúðarbólga ^{**·h}
Rannsóknaniðurstöður	
algengar	Blóðfituröskun (dyslipidemia) ^l , Aukin blóðkornaskil (haematocrit) ^{**·j}
sjaldgæfar	Aukið kreatínín í blóði ^{**·k} , Aukið þvagefni í blóði ^{**·l} , Aukið kalíum í blóði ^{**·m} , Aukið fosfat í blóði ⁿ

* Tengjast vökvaskorti, sjá kafla 4.4.

** Sjá kafla 4.4.

- ^a Upplýsingar um öryggi úr nokkrum lykilrannsóknum (m.a. rannsóknir á sjúklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi; eldri sjúklingum [≥ 55 ára til ≤ 80 ára], sjúklingum í aukinni hættu á hjarta- og æðasjúkdómum) voru yfirleitt í samræmi við aukaverkanirnar í töflunni.
- ^b Þorsti felur í sér þorsta, munnþurrk og ofurþorsta.
- ^c Útbrot fela í sér roðaútbrot, útbreidd útbrot, dröfnuútbrot, dröfnuörðuútbrot, nabbaútbrot, kláðaútbrot, graftarbólúútbrot og blöðruútbrot.
- ^d Byggt á reynslu af notkun kanaglífólzín eftir markaðssetningu.
- ^e Tilkynnt var um beinbrot, 0,7% fyrir kanaglífólzín 100 mg og 0,6% fyrir kanaglífólzín 300 mg, samanborið við 0,3% fyrir lyfleysu. Fyrir frekari upplýsingar sjá kafla um beinbrot hér fyrir neðan.
- ^f Ofsamiga eða aukin þvaglátstíðni felur í sér ofsamigu, aukna þvaglátstíðni, skyndilega þvaglátsþörf, næturþvaglát og aukið þvagmagn.
- ^g Hvítsveppasýking í leggöngum og sköpum felur í sér hvítsveppasýkingu í leggöngum og sköpum, sveppasýkingu í leggöngum og sköpum, skapa- og leggangabólgu, sýkingu í leggöngum, skapabólgu og sveppasýkingu í kynfærum.
- ^h Húfubólga eða reðurhúfu- og forhúðarbólga felur í sér húfubólgu, reðurhúfu- og forhúðarbólgu, hvítsveppahúfubólgu og sveppasýkingu í kynfærum.
- ⁱ Meðalprósentaaukning frá upphafsgildum fyrir kanaglífólzín 100 mg og 300 mg *á mót* lyfleysu voru heildarkólesteról 3,4% og 5,2% *á mót* 0,9%; HDL-kólesteról 9,4% og 10,3% *á mót* 4,0%; LDL-kólesteról 5,7% og 9,3% *á mót* 1,3%; non-HDL-kólesteról 2,2% og 4,4% *á mót* 0,7%; þríglyseríð 2,4% og 0,0% *á mót* 7,6%.
- ^j Meðalprósentaubreytingar frá upphafsgildum á blóðkornaskilum voru 2,4% og 2,5% fyrir kanaglífólzín 100 mg og 300 mg samanborið við 0,0% fyrir lyfleysu.
- ^k Meðalprósentaubreytingar frá upphafsgildum á kreatíníni voru 2,8% og 4,0% fyrir kanaglífólzín 100 mg og 300 mg samanborið við 1,5% fyrir lyfleysu.
- ^l Meðalprósentaubreytingar frá upphafsgildum á þvagefni í blóði voru 17,1% og 18,0% fyrir kanaglífólzín 100 mg og 300 mg samanborið við 2,7% fyrir lyfleysu.
- ^m Meðalprósentaubreytingar frá upphafsgildum á kalíum í blóði voru 0,5% og 1,0% fyrir kanaglífólzín 100 mg og 300 mg samanborið við 0,6% fyrir lyfleysu.
- ⁿ Meðalprósentaubreytingar frá upphafsgildum á fosfati í sermi voru 3,6% og 5,1% fyrir kanaglífólzín 100 mg og 300 mg samanborið við 1,5% fyrir lyfleysu.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Aukaverkanir sem tengjast vökvaskorti

Í sameinaðri greiningu á fjórum 26 vikna samanburðarrannsóknum með lyfleysu var tíðni allra aukaverkana sem tengdust vökvaskorti (t.d. stöðuháð sundl, stöðuháður lágþrýstingur, lágþrýstingur, vökvaþurrð og yfirlið) 1,2% fyrir kanaglífólzín 100 mg, 1,3% fyrir kanaglífólzín 300 mg og 1,1% fyrir lyfleysu. Tíðnin fyrir kanaglífólzín í tveimur samanburðarráttaknum með virku lyfi var svipuð og hjá samanburðarlyfjunum.

Í sérstakri rannsókn á hjarta og æðar voru sjúklingarnir yfirleitt eldri og tíðni kvilla tengdum sykursýki hærri, tíðni aukaverkana sem tengdust vökvaskorti var 2,8% fyrir kanaglífólzín 100 mg, 4,6% fyrir kanaglífólzín 300 mg og 1,9% fyrir lyfleysu.

Til þess að meta áhættuþætti þessara aukaverkana var gerð stærri sameinuð greining ($N = 9.439$) með sjúklingum úr átta 3. stigs samanburðarrannsóknum m.a. með báðum styrkleikum kanaglífólzín. Í þessari sameinuðu greiningu var yfirleitt hærri tíðni þessara aukaverkana hjá sjúklingum sem fengu hávirkni þvagræsilyf, sjúklingum með upphafsgildi eGFR 30 ml/mín./1,73 m² til < 60 ml/mín./1,73 m² og sjúklingum ≥ 75 ára. Hjá sjúklingum á hávirkni þvagræsilyfjum var tíðnin 3,2% fyrir kanaglífólzín 100 mg og 8,8% fyrir kanaglífólzín 300 mg samanborið við 4,7% hjá viðmiðunarhópnum. Hjá sjúklingum með upphafsgildi eGFR 30 ml/mín./1,73 m² til < 60 ml/mín./1,73 m² var tíðnin 4,8% fyrir kanaglífólzín 100 mg og 8,1% fyrir kanaglífólzín 300 mg samanborið við 2,6% hjá viðmiðunarhópnum. Hjá sjúklingum ≥ 75 ára var tíðnin 4,9% fyrir kanaglífólzín 100 mg og 8,7% fyrir kanaglífólzín 300 mg samanborið við 2,6% hjá viðmiðunarhópnum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Ekki var aukinn fjöldi, í sérstöku hjarta- og æðarannsókninni og stóru sameinuðu greiningunni, sem þurfti að hætta meðferð með kanaglífólzín vegna aukaverkana sem tengjast vökvaskorti og alvarlegum aukaverkunum tengdum vökvaskorti.

Blóðsykursfall í viðbótarmeðferð með insúlín eða insúlín seytingarörvum

Tíðni blóðsykursfalls var lítil (u.þ.b. 4%) hjá meðferðarhópnum, þar á meðal lyfleysuhópnum, í einlyfjameðferð eða sem viðbótarmeðferð með metformíni. Þegar kanaglíflozín var bætt við insúlínmeðferð kom blóðsykursfall fram hjá 49,3% sem fengu kanaglíflozín 100 mg, 48,2% sjúklinga sem fengu kanaglíflozín 300 mg, og 36,8% sjúklinga sem fengu, lyfleysu og verulegt blóðsykursfall kom fram hjá 1,8% sjúklinga sem fengu kanaglíflozín 100 mg, 2,7% sjúklinga sem fengu kanaglíflozín 300 mg og 2,5% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Þegar kanaglíflozín var bætt við meðferð með sulphonylurealyfi kom blóðsykursfall fram hjá 4,1% sjúklinga sem fengu kanaglíflozín 100 mg, 12,5% sjúklinga sem fengu kanaglíflozín 300 mg, og 5,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Sveppasýking í kynfærum

Greint var frá hvítsveppasýkingu í leggöngum og sköpum (m.a. leggangabólgu og sveppasýkingu í leggöngum og sköpum) hjá 10,4% og 11,4% kvenkynsjúklinga sem fengu kanaglíflozín 100 mg og kanaglíflozín 300 mg, samanborið við 3,2% kvenkyns sjúklinga sem fengu lyfleysu. Oftast var greint frá hvítsveppasýkingu í leggöngum og sköpum fyrstu fjóra mánuði kanaglíflozín meðferðar. Hjá kvenkyns sjúklingum sem fengu kanaglíflozín fengu 2,3% fleiri en eina sýkingu. Alls hættu 0,7% allra kvenkyns sjúklinga meðferð með kanaglíflozín vegna hvítsveppasýkingar í leggöngum og sköpum (sjá kafla 4.4).

Greint var frá hvítsveppahúfubólga eða reðurhúfu- og forhúðarbólgu hjá 4,2% karlkyns sjúklinga sem fengu kanaglíflozín 100 mg og 3,7% þeirra sem fengu kanaglíflozín 300 mg, samanborið við 0,6% karlkyns sjúklinga sem fengu lyfleysu. Hjá karlkyns sjúklingum sem fengu kanaglíflozín fengu 0,9% fleiri en eina sýkingu. Alls hættu 0,5% karlkyns sjúklinga meðferð með kanaglíflozín vegna hvítsveppahúfubólgu eða reðurhúfu- og forhúðarbólgu. Í mjög sjaldgæfum tilvikum var greint frá forhúðarþröng og stundum var umskorið í kjölfarið (sjá kafla 4.4).

Þvagfærasýkingar

Algengara var að greint væri frá þvagfærasýkingu eftir kanaglíflozín 100 mg og 300 mg (5,9% á móti 4,3%) samanborið við 4,0% fyrir lyfleysu. Flestar sýkingarnar voru vægar eða í meðallagi og ekki var aukin tíðni á alvarlegum aukaverkunum. Sjúklingar svöruðu hefðbundinni meðferð meðan þeir héldu áfram á kanaglíflozín meðferð.

Beinbrot

Í rannsókn á hjarta- og æðasjúkdómum, þar sem þátttakendur voru 4.327 sjúklingar með þekktan hjarta- og æðasjúkdóm eða í mikilli hættu á hjarta- og æðasjúkdómi, var algengi beinbrota 1,6, 1,6 og 1,1 fyrir hver 100 sjúklingaár útsetningar fyrir kanaglíflozín 100 mg, kanaglíflozín 300 mg og lyfleysu, talið í sömu röð, þar sem munur varðandi brot kom fyrst fram á fyrstu 26 vikum meðferðar. Í öðrum rannsóknum á sykursýki tegund 2 með kanaglíflozín, þar sem u.þ.b. 5.800 almennir sjúklingar með sykursýki tóku þátt kom ekki fram neinn munur á hættu á brotum samanborið við viðmiðunarhóp. Kanaglíflozín hafði ekki skaðleg áhrif á beinþétti eftir meðferð í 104 vikur.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (≥ 65 ára)

Í sameinaðri greiningu á átta samanburðarrannsóknum með lyfleysu og með virkum lyfjum var öryggi hjá öldruðum sjúklingum yfirleitt í samræmi við öryggi hjá yngri sjúklingum. Hærrí tíðni aukaverkana sem tengjast vökvaskorti (eins og stöðuháð sundl, stöðuháður lágþrýstingur, lágþrýstingur) kom fram hjá sjúklingum ≥ 75 ára, með tíðninni 4,9% fyrir kanaglíflozín 100 mg, 8,7%, fyrir kanaglíflozín 300 mg og 2,6% fyrir viðmiðunarhóp. Greint var frá lækkun eGFR (-3,6% og -5,2%) með kanaglíflozín 100 mg og kanaglíflozín 300 mg samanborið við viðmiðunarhóp (-3,0%) (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi (eGFR < 60 ml/mín./1,73 m² eða CrCl < 60 ml/mín.)

Aukaverkanir sem tengjast vökvaskorti (t.d. stöðuháð sundl, stöðuháður lágþrýstingur, lágþrýstingur) voru algengari hjá sjúklingum með upphafsgildi eGFR < 60 ml/mín./1,73 m² eða CrCl < 60 ml/mín.

með tíðninni 4,7%, 8,1% og 1,5% fyrir kanaglíflozín 100 mg, kanaglíflozín 300 mg og lyfleysu (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Heildartíðni aukinnar kalíumbéttni í sermi var meiri hjá sjúklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi 7,5%, 12,3% og 8,1% fyrir kanaglíflozín 100 mg, kanaglíflozín 300 mg og lyfleysu. Yfirleitt var aukningin tímabundin og ekki var þörf á sérstakri meðferð.

Aukning kreatíníns í sermi var um 10-11% og þvagefni í blóði u.þ.b. 12% fyrir báða styrkleika kanaglíflozíns. Hlutfall sjúklinga með meiri lækkun á eGFR (> 30%) á hvaða tímavæðingu meðferðarinnar sem var, var 9,3% fyrir kanaglíflozín 100 mg, 12,2% fyrir kanaglíflozín 300 mg og 4,9% fyrir lyfleysu. Við endapunkt rannsóknarinnar var þessi lækkun hjá 3,0% sjúklinga sem fengu kanaglíflozín 100 mg, 4,0% sem fengu kanaglíflozín 300 mg og 3,3% sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Stakur skammtur allt að 1.600 mg af kanaglíflozín hjá heilbrigðum einstaklingum og kanaglíflozín 300 mg tvisvar á sólarhring í 12 vikur hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 þöldust yfirleitt vel.

Meðferð

Ef til ofskömmunar kemur er stuðningsmeðferð skynsamleg t.d. að fjarlægja lyf sem hefur ekki frásogast úr meltingarvegi, fylgjast með klínísku ástandi og grípa til aðgerða ef þörf krefur. Unnt var að fjarlægja kanaglíflozín óverulega með 4 klst. blóðskilun. Ekki er gert ráð fyrir að hægt sé að fjarlægja kanaglíflozín með kviðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sykursýkislyf, önnur blóðsykurslækkandi lyf, nema insúlín. ATC-flokkur: A10BX11.

Verkunarháttur

Meirihluti endurfrásogs glúkósa sem hefur útskilst í nýrnapiplum verður fyrir tilstilli SGLT2 flutningspróteinsins sem er tjáð í nærpíplum. Sýnt hefur verið fram á að hjá sjúklingum með sykursýki er endurfrásog glúkósa frá nýrum aukið, sem getur stuðlað að viðvarandi aukinni glúkósaþéttni í blóði. Kanaglíflozín er virkur SGLT2 hemill, til inntöku. Með því að hamla SGLT2, dregur kanaglíflozín úr endurfrásogi glúkósa og lækkar nýrnaþröskuld fyrir glúkósa (RT_G) og eykur þar með útskilnað glúkósa með þvagi, sem dregur úr aukinni glúkósaþéttni í plasma með þessum insúlínóháða verkunarhátti hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Þessi aukning á útskilnaði glúkósa í þvagi vegna SGLT2 hömlunar leiðir einnig til osmótískrar þvagræsingar sem leiðir til lækkunar slagbilsþrýstings. Aukning á útskilnaði glúkósa í þvagi leiðir til kalorítaps og þar með minnkaðrar líkamspýngdar eins og hefur komið fram í rannsóknum á sjúklingum með sykursýki af tegund 2.

Kanaglíflozín eykur útskilnað glúkósa í þvagi og dregur beint úr glúkósa í plasma og er insúlínóháð. Í klínískum rannsóknum á kanaglíflozín kom fram bæting samkvæmt mati homeostasis líkans á

starfsemi betafrumna (HOMA betafrumur) og bæting á insúlínseytingu betafrumna eftir blandaða máltíð.

Í 3. stigs rannsókn kom meiri lækkun á glúkósa eftir máltíð fram eftir gjöf kanaglíflozín 300 mg fyrir máltíð en eftir 100 mg skammt. Þessi áhrif 300 mg skammts af kanaglíflozín getur að hluta til verið vegna staðbundinnar hömlunar SGLT1 í þörmum (mikilvægt í flutningi glúkósa í þörmum) sem tengist tímabundinni hárrí þéttni kanaglíflozíns í þörmum áður en lyfið frásogast (kanaglíflozín er vægur hemill á SGLT1 flutningspróteinið). Rannsóknir hafa ekki sýnt fram á vanfrásog glúkósa með kanaglíflozín.

Lyfhrif

Eftir stakan skammt og endurtekna skammta kanaglíflozíns til inntöku hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 kom skammtaháð lækkun á RT_G og aukning á útskilnaði glúkósa í þvagi í ljós. Með upphafsgildi RT_G u.þ.b. 13 mmól/l kom hámarksbæling í ljós á 24 klst. meðalgildi RT_G eftir 300 mg sólarhringsskammt í u.þ.b. 4 mmól/l til 5 mmól/l hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 í 1. stigs rannsóknnum, sem bendir til lítillar hættu á meðferðartengdu blóðsykursfalli. Lækkun RT_G leiddi til aukins útskilnaðar glúkósa í þvagi hjá sjúklingum með sykursýki 2 sem fengu 100 mg eða 300 mg af kanaglíflozín á bilinu 77 g/sólarhring til 119 g/sólarhring í 1. stigs rannsóknunum, útskilnaður glúkósa í þvagi sem kom fram þýðir tap á 308 kkal/sólarhring til 476 kkal/sólarhring. RT_G lækkunin og aukning á útskilnaði glúkósa í þvagi hélt áfram á 26 vikna skammtatímabili hjá sjúklingar með sykursýki af tegund 2. Miðlungsaukning (yfirleitt < 400 ml til 500 ml) á sólarhringsþvagsmagni kom fram sem dró úr á nokkrum meðferðardögum. Útskilnaður þvagsýru með þvagi jókst tímabundið með kanaglíflozín (19% aukning frá upphafsgildi á degi 1 og minnkaði síðan í 6% á degi 2 og 1% á degi 13). Þessu fylgdi u.þ.b. 20% viðvarandi lækkun á þéttni þvagsýru í sermi.

Í stakskammta rannsókn hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 varð seinkun á frásogi glúkósa í þörmum og minnkað magn glúkósa eftir máltíð bæði gegnum nýru og ekki, eftir 300 mg sem tekin voru fyrir blandaða máltíð.

Verkun og öryggi

Alls 10.285 sjúklingar með sykursýki af tegund 2 tóku þátt í níu tvíblindum klínískum samanburðarrannsóknnum á verkun og öryggi til þess að meta áhrif Invokana á blóðsykursstjórn. Þar voru 72% þátttakendanna hvítir, 16% asískir, 4% svartir og 8% annað. 16% sjúklinga voru af rómönskum uppruna. U.þ.b. 58% sjúklinganna voru karlar. Meðalaldur sjúklinga var 59,6 ár (á bilinu 21 árs til 96 ára), 3.082 sjúklingar ≥ 65 ára og 510 sjúklingar ≥ 75 ára. 58% sjúklinga voru með líkamsþyngdarstuðul (BMI) ≥ 30 kg/m². Í klínísku þróunaráætluninni voru 1.085 sjúklingar með upphafsgildi eGFR 30 ml/mín./1,73 m² til < 60 ml/mín./1,73 m² metnir.

Samanburðarrannsóknir með lyfleysu

Kanaglíflozín var rannsakað sem einlyfjameðferð, tvílyfjameðferð með metformíni, tvílyfjameðferð með sulphonylurealyfi, þrílyfjameðferð með metformíni og sulphonylurealyfi, þrílyfjameðferð með metformíni og pioglitazoni og sem viðbótarmeðferð með insúlíni (tafla 2). Almenn séð var árangur af meðferð með kanaglíflozín klínískt og tölfræðilega marktækur ($p < 0,001$) miðað við lyfleysu með tilliti til blóðsykursstjórnar m.a. HbA_{1c}, hlutfalls sjúklinga með HbA_{1c} < 7%, breytingar frá fastandi upphafsgildi glúkósa í plasma og 2 klst. eftir mat. Einnig varð lækkun á líkamsþyngd og lækkun á slagbilsþrýstingi miðað við lyfleysu.

Tafla 2: Niðurstöður úr klínískum samanburðarrannsóknnum með lyfleysu^a

Einlyfjameðferð (26 vikur)			
	Kanaglíflozín		Lyfleysa (N = 192)
	100 mg (N = 195)	300 mg (N = 197)	
HbA_{1c} (%)			
Upphafsgildi (meðaltal)	8,06	8,01	7,97

Breyting frá upphafsgildi (leiðrétt meðaltal)	-0,77	-1,03	0,14
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-0,91 ^b (-1,09; -0,73)	-1,16 ^b (-1,34; -0,98)	N/A ^c
Sjúklingar (%) með HbA_{1c} < 7%	44,5 ^b	62,4 ^b	20,6
Líkamsþyngd			
Upphafsgildi (meðaltal) í kg	85,9	86,9	87,5
Breyting frá upphafsgildi í % (leiðrétt meðaltal)	-2,8	-3,9	-0,6
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-2,2 ^b (-2,9; -1,6)	-3,3 ^b (-4,0; -2,6)	N/A ^c
Tvílyfjameðferð með metformini (26 vikur)			
	Kanaglíflozín + metformin		Lyfleysa + metformin (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA_{1c} (%)			
Upphafsgildi (meðaltal)	7,94	7,95	7,96
Breyting frá upphafsgildi (leiðrétt meðaltal)	-0,79	-0,94	-0,17
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
Sjúklingar (%) með HbA_{1c} < 7%	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Líkamsþyngd			
Upphafsgildi (meðaltal) í kg	88,7	85,4	86,7
Breyting frá upphafsgildi í % (leiðrétt meðaltal)	-3,7	-4,2	-1,2
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Þrílyfjameðferð með metformini og sulphonylurealyfi (26 vikur)			
	Kanaglíflozín + metformin og sulphonylurealyf		Lyfleysa + metformin og sulphonylurealyf (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA_{1c} (%)			
Upphafsgildi (meðaltal)	8,13	8,13	8,12
Breyting frá upphafsgildi (leiðrétt meðaltal)	-0,85	-1,06	-0,13
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
Sjúklingar (%) með HbA_{1c} < 7%	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Líkamsþyngd			
Upphafsgildi (meðaltal) í kg	93,5	93,5	90,8
Breyting frá upphafsgildi í % (leiðrétt meðaltal)	-2,1	-2,6	-0,7
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Viðbótarmeðferð með insúlíni^d (18 vikur)			
	Kanaglíflozín + insúlín		Lyfleysa + insúlín (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Upphafsgildi (meðaltal)	8,33	8,27	8,20
Breyting frá upphafsgildi (leiðrétt meðaltal)	-0,63	-0,72	0,01

Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (97,5% CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
Sjúklingar (%) með HbA_{1c} < 7%	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Líkamsþyngd			
Upphafsgildi (meðaltal) í kg	96,9	96,7	97,7
Breyting frá upphafsgildi í % (leiðrétt meðaltal)	-1,8	-2,3	0,1
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (97,5% CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

^a Þýði sem áætlað var að meðhöndla (intent-to-treat population) þar sem notast er við seinustu mælingu í rannsókn áður en farið er að meðhöndla blóðsykursfall.

^b $p < 0,001$ samanborið við lyfleysu.

^c Á ekki við.

^d Kanaglíflozín sem viðbótarmeðferð við insúlín (með eða án annarra blóðsykurslækkandi lyfja).

Auk rannsóknanna sem kynntar eru hér að ofan voru niðurstöður varðandi áhrif á blóðsykur, sem fram kom í 18 vikna undirrannsókn á tvílyfjameðferð með sulphonylurealyfi og 26 vikna þrílyfjameðferð með metformini og pioglitazoni, yfirleitt sambærilegar við niðurstöður annarra rannsókna.

Rannsóknir með samanburði við virkt lyf

Kanaglíflozín var borið saman við glimepiríð sem tvílyfjameðferð með metformini og borið saman við sitagliptin sem þrílyfjameðferð með metformini og sulphonylurealyfi (tafla 3). Með kanaglíflozín 100 mg í tvílyfjameðferð með metformini kom sambærileg lækkun á HbA_{1c} frá upphafsgildi og enn meiri lækkun ($p < 0,05$) á HbA_{1c} eftir 300 mg samanborið við glimepiríð og þannig var sýnt fram á jafngildi (non-inferiority). Færri sjúklingar sem fengu kanaglíflozín 100 mg (5,6%) og kanaglíflozín 300 mg (4,9%) urðu a.m.k. einu sinni fyrir blóðsykursfalli á 52 vikna meðferðartímabili samanborið við hópinn sem fékk glimepiríð (34,2%). Í rannsókn, þar sem samanburður var gerður á kanaglíflozín 300 mg og sitagliptini 100 mg í þrílyfjameðferð með metformini og sulphonylurealyfi, var kanaglíflozín jafngilt ($p < 0,05$) og betra ($p < 0,05$) varðandi lækkun á HbA_{1c} miðað við sitagliptin. Tíðni blóðsykursfalls með kanaglíflozín 300 mg og sitagliptini 100 mg var 40,7% og 43,2%. Einnig kom fram marktæk bætning á líkamsþyngd og lækkun slagbilþrýstings samanborið við glimepiríð og sitagliptin.

Tafla 3: Niðurstöður úr klínískum rannsóknum með virkum samanburði^a

Samanburður við glimepiríð sem tvílyfjameðferð með metformini (52 vikur)			
	Kanaglíflozín + metformin		Glimepiríð (aðlagður) + metformin (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
HbA_{1c} (%)			
Upphafsgildi (meðaltal)	7,78	7,79	7,83
Breyting frá upphafsgildi (leiðrétt meðaltal)	-0,82	-0,93	-0,81
Mismunur miðað við glimepiríð (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
Sjúklingar (%) með HbA_{1c} < 7%	53,6	60,1	55,8
Líkamsþyngd			
Upphafsgildi (meðaltal) í kg	86,8	86,6	86,6
Breyting frá upphafsgildi í % (leiðrétt meðaltal)	-4,2	-4,7	1,0
Mismunur miðað við glimepiríð (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c
Samanburður við sitagliptin sem þrílyfjameðferð með metformini og sulphonylurealyfi (52 vikur)			

	Kanaglíflozín 300 mg + metformin og sulphonylurealyf (N = 377)	Sitagliptin 100 mg + metformin og sulphonylurealyf (N = 378)
HbA_{1c} (%)		
Upphafsgildi (meðaltal)	8,12	8,13
Breyting frá upphafsgildi (leiðrétt meðaltal)	-1,03	-0,66
Mismunur miðað við sitagliptin (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)	N/A ^c
Sjúklingar (%) með HbA_{1c} < 7%	47,6	35,3
Líkamsþyngd		
Upphafsgildi (meðaltal) í kg	87,6	89,6
Breyting frá upphafsgildi í % (leiðrétt meðaltal)	-2,5	0,3
Mismunur miðað við sitagliptin (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/A ^c

^a Þýði sem áætlað var að meðhöndla (intent-to-treat population) þar sem notast er við seinustu mælingu í rannsókn áður en farið er að meðhöndla blóðsykursfall.

^b $p < 0,05$.

^c Á ekki við.

^d $p < 0,001$.

Sérstakir sjúklingahópar

Í þremur rannsóknum sem gerðar voru á sérstökum sjúklingahópum (eldri sjúklingar, sjúklingar með eGFR 30 ml/mín./1,73 m² til < 50 ml/mín./1,73 m² og sjúklingar í mikilli áhættu varðandi hjarta- og æðasjúkdóma), var kanaglíflozín bætt við hjá sjúklingum sem voru á stöðugri sykursýkimeðferð (mataræði, einlyfjameðferð eða samsett meðferð).

Aldraðir sjúklingar

Alls 714 sjúklingar ≥ 55 ára til ≤ 80 ára (227 sjúklingar 65 ára til < 75 ára og 46 sjúklingar 75 ára til < 80 ára) með ófullnægjandi blóðsykursstjórn á sykursýkimeðferð (blóðsykurslækkandi lyf og/eða á sérstöku mataræði ásamt æfingum) tóku þátt í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð í 26 vikur. Tölfræðilega marktækar ($p < 0,001$) breytingar frá upphafsgildi HbA_{1c} miðað við lyfleysu -0,57% komu fram fyrir 100 mg og fyrir 300 mg -0,70% (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Sjúklingar með eGFR 45 ml/mín./1,73 m² til < 60 ml/mín./1,73 m²

Í sameinaðri greiningu á sjúklingum (N = 721) með upphafsgildi eGFR 45 ml/mín./1,73 m² til < 60 ml/mín./1,73 m², varð klínískt mikilvæg lækun á HbA_{1c} eftir kanaglíflozín samanborið við lyfleysu, -0,47% fyrir kanaglíflozín 100 mg og -0,52% fyrir kanaglíflozín 300 mg. Hjá sjúklingum með upphafsgildi eGFR 45 ml/mín./1,73 m² til < 60 ml/mín./1,73 m² sem fengu kanaglíflozín 100 mg varð bæting á líkamsþyngd miðað við lyfleysu -1,8% og -2,0% hjá þeim sem fengu 300 mg.

Meirihluti sjúklinga með upphafsgildi eGFR 45 ml/mín./1,73 m² til < 60 ml/mín./1,73 m² voru á insúlíni og/eða sulphonylurealyfi (85% [614/721]). Í samræmi við þá aukningu blóðsykursfalls sem gert er ráð fyrir þegar lyf sem tengist ekki blóðsykursfalli er bætt við insúlín og/eða sulphonylurealyfi, varð aukning á tilfellum blóðsykursfalls þegar kanaglíflozín var bætt við insúlín og/eða sulphonylurealyf (sjá kafla 4.8).

Fastandi glúkósi í plasma

Í fjórum samanburðarrannsóknum með lyfleysu, með kanaglíflozín sem einlyfjameðferð eða viðbótarmeðferð með einu eða tveimur blóðsykurslækkandi lyfjum til inntöku, varð meðalbreyting frá upphafsgildi fastandi glúkósa -1,2 mmól/l til -1,9 mmól/l fyrir kanaglíflozín 100 mg og -1,9 mmól/l til -2,4 mmól/l fyrir kanaglíflozín 300 mg miðað við lyfleysu. Þessar lækkanir voru viðvarandi meðferðartímabilið og nálægt hámarki fyrsta meðferðardaginn.

Glúkósagildi eftir máltíð

Þegar notuð var blönduð máltíð sem álag, dró úr glúkósa eftir máltíð miðað við upphafsgildi samanborið við lyfleysu eða um -1,5 mmól/l til -2,7 mmól/l fyrir kanaglíflozín 100 mg og -2,1 mmól/l til -3,5 mmól/l fyrir 300 mg þegar kanaglíflozín var gefið sem einlyfjameðferð eða sem viðbótarmeðferð með einu eða tveimur blóðsykurslækkandi lyfjum til inntöku, vegna lækkunar á þéttni glúkósa fyrir máltíð og vegna minnkaðs glúkósa eftir máltíð.

Líkamsþyngd

Kanaglíflozín 100 mg og 300 mg sem einlyfjameðferð og sem tví- eða þrílyfjaviðbótarmeðferð olli tölfraðilega marktækri lækkun á líkamsþyngd á 26 vikum miðað við lyfleysu. Í tveimur 52 vikna rannsóknum með samanburði við virk lyf, þar sem gerður var samanburður á kanaglíflozín og glimepiríði og sitagliptini, varð viðvarandi og tölfraðilega marktæk meðaltalslækkun á líkamsþyngd fyrir kanaglíflozín sem viðbótarmeðferð við metformin -4,2% og -4,7% fyrir kanaglíflozín 100 mg og 300 mg samanborið við samsetninguna glimepiríð og metformin (1,0%) og -2,5% fyrir kanaglíflozín 300 mg í samsettri meðferð með metformini og sulphonylurealyfi samanborið við sitagliptin í samsettri meðferð með metformini og sulphonylurealyfi (0,3%).

Hjá undirhópi sjúklinga (N = 208) úr samanburðarrannsókninni með virku lyfi á tvílyfjameðferð með metformini, sem fóru í beinþéttimælingu (DXA) og tölvusneiðmynd af kvið (CT) til þess að meta líkamssamsetningu, kom fram að u.þ.b. tveir þriðju hlutar þyngdarmissis með kanaglíflozíninu var vegna taps á fitumassa þar sem tap innnyflafitu og húðkviðfitu var svipað. Í klínískri rannsókn á eldri sjúklingum tóku 211 þátt í undirannsókn á líkamssamsetningu með DXA líkamssamsetningargreiningu. Í ljós kom að u.þ.b. tveir þriðju hlutar þyngdartaps sem tengdist kanaglíflozíninu voru vegna fitutaps miðað við lyfleysu. Engar þýðingarmiklar breytingar á beinþéttni voru í frauðbeini og skelbeini.

Öryggi varðandi hjarta og æðar

Fyrirfram ákveðin bráðabrigðasafngreining á meiriháttar hjarta- og æðasjúkdómum var gerð í 2. og 3. stigs klínískum rannsóknum með 9.632 sjúklingum með sykursýki af tegund 2, þar á meðal 4.327 sjúklingum (44,9%) með hjarta- og æðasjúkdóm eða í mikilli hættu á hjarta og æðasjúkdómum og sem eru þátttakendur í yfirstandandi hjarta- og æðarannsókn. Áhættuhlutfall fyrir samsettan fyrsta endapunkt (dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, heillaslag sem leiddi ekki til dauða, hjartadrep sem leiddi ekki til dauða og hvikul hjartaöng sem krafðist sjúkrahússinnlagnar) fyrir kanaglíflozín (báðir styrkleikar sameinaðir) á móti samanburði við virk lyf og lyfleysu var 0,91 (95% CI: 0,68; 1,22); því voru engar vísbendingar um aukna hættu á hjarta og æðar með kanaglíflozíninu miðað við samanburð. Áhættuhlutfall var svipað fyrir 100 mg og 300 mg.

Blóðþrýstingur

Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu varð meðaltalslækkun í slagbilsþrýstingi fyrir kanaglíflozín 100 mg -3,9 mmHg og fyrir 300 mg -5,3 mmHg, samanborið við lyfleysu (-0,1 mmHg) og minni áhrif á þanbilsþrýsting þar sem meðaltalsbreyting fyrir kanaglíflozín 100 mg var -2,1 mmHg og fyrir 300 mg var -2,5 mmHg, samanborið við lyfleysu (-0,3 mmHg). Ekki var greinanleg breyting á hjartsláttartíðni.

Sjúklingar með upphafsgildi $HbA_{1c} > 10\%$ til $\leq 12\%$

Í undirannsókn á sjúklingum með upphafsgildi $HbA_{1c} > 10\%$ til $\leq 12\%$, með kanaglíflozín sem einlyfjameðferð, lækkaði HbA_{1c} miðað við upphafsgildi (ekki aðlagð að lyfleysu) um -2,13% og -2,56% fyrir kanaglíflozín 100 mg og 300 mg.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á kanaglíflozíninu hjá einum eða fleiri undirhópum barna við sykursýki af tegund 2 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahlvörf kanaglíflozíns eru í meginatriðum svipuð hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Eftir inntöku á stökum 100 mg og 300 mg skammti hjá heilbrigðum einstaklingum frásogast kanaglíflozín hratt og hámarksplasmaþéttni (miðgildi T_{max}) var náð 1 klst. til 2 klst. eftir gefinn skammt. C_{max} og AUC fyrir kanaglíflozín í plasma jókst í réttu hlutfalli við skammta á bilinu 50 mg til 300 mg. Lokahelmingunartími ($t_{1/2}$) (sem meðalgildi \pm staðalfrávik) var $10,6 \pm 2,13$ klst. fyrir 100 mg og $13,1 \pm 3,28$ klst. fyrir 300 mg. Jafnvægi var náð eftir 4 daga til 5 daga með skömmtuninni kanaglíflozín 100 mg til 300 mg einu sinni á sólarhring. Lyfjahlvörf kanaglíflozíns eru ekki háð tíma og það safnast fyrir í plasma í allt að 36% eftir endurtekna 100 mg og 300 mg skammta.

Frásog

Meðalgildi heildaraðgengis eftir inntöku kanaglíflozíns er u.þ.b. 65%. Fiturík fæða samhliða gjöf kanaglíflozíns hafði engin áhrif á lyfjahlvörf kanaglíflozíns, því má taka Invokana með mat eða án. En þar sem hugsanlegt er að dragi úr hækkun glúkósa í plasma eftir máltíð vegna seinkaðs frásogs glúkósa í þörmum, er mælt með að Invokana sé tekið fyrir fyrstu máltíð dagsins (sjá kafla 4.2 og 5.1).

Dreifing

Meðalgildi dreifingarrúmmáls kanaglíflozíns við jafnvægi var 119 lítrar eftir staka innrennslisgjöf í bláæð hjá heilbrigðum einstaklingum, sem bendir til mikillar dreifingar í vefi. Kanaglíflozín er í miklum mæli bundið próteinum í plasma (99%), aðallega albúmíni. Próteinbinding er óháð plasmáþéttni kanaglíflozíns. Ekki er merkjanleg breyting á próteinbindingu í plasma hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

Umbrot

O-glucuronering er aðalumbrots- og útskilnaðarleið kanaglíflozíns, sem verður aðallega fyrir glucuroneringu fyrir tilstilli UGT1A9 og UGT2B4 í tvö óvirk *O*-glucuroníð umbrotsefni. Umbrot kanaglíflozín fyrir tilstilli CYP3A4 (oxun) er minniháttar (u.þ.b. 7%) hjá mönnum.

Í *in vitro* rannsóknum hamlaði kanaglíflozín ekki cytochrom P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 eða CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 og örvaði ekki CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 við hærri þéttni en læknanlega. Ekki komu fram klínískt mikilvæg áhrif á CYP3A4 *in vivo* (sjá kafla 4.5).

Brotthvarf

Eftir inntöku staks skammt af [^{14}C] kanaglíflozín hjá heilbrigðum einstaklingum, 41,5%, 7,0% og 3,2% af gefnum geislamerktum skammti fannst í hægðum sem kanaglíflozín, hydroxylerað umbrotsefni og *O*-glucuroníð umbrotsefni, í sömu röð. Lifrarþarmahringrás kanaglíflozíns var hverfandi.

U.þ.b. 33% af gefnum geislamerktum skammti skilst út með þvagi, aðallega sem *O*-glucuroníð umbrotsefni (30,5%). Minna en 1% af skammtinum skilst út sem óbreytt kanaglíflozín í þvagi. Nýrnaúthreinsun 100 mg og 300 mg skammta af kanaglíflozín var á bilinu 1,30 ml/mín. til 1,55 ml/mín.

Úthreinsun kanaglíflozíns er lítil, meðal altæk úthreinsun er u.þ.b. 192 ml/mín. hjá heilbrigðum einstaklingum eftir gjöf í bláæð.

Sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Lyfjahlvörf kanaglíflozíns 200 mg voru metin í einskammta opinni rannsókn og mat lagt á sjúklinga með mismikla skerðingu á nýrnastarfsemi (flokkað samkvæmt CrCl byggt á Cockroft-Gault jöfnunni) borið saman við heilbrigða einstaklinga. Í rannsókninni voru 8 einstaklingar með eðlilega

nýrnastarfsemi ($CrCl \geq 80$ ml/mín.), 8 einstaklingar með væga skerðingu ($CrCl 50$ ml/mín. til < 80 ml/mín.), 8 einstaklingar með í meðallagi mikla skerðingu ($CrCl 30$ ml/mín. til < 50 ml/mín.) og 8 einstaklingar með verulega skerta nýrnastarfsemi ($CrCl < 30$ ml/mín.) og einnig 8 með nýrnasjúkdóm á lokastigi í blóðskilun.

C_{max} fyrir kanaglíflozín jókst í meðallagi mikið eða um 13% hjá einstaklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi, 29% hjá einstaklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi og 29% hjá einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi, en ekki hjá sjúklingum sem voru í skilun. Miðað við hjá heilbrigðum einstaklingum jókst AUC fyrir kanaglíflozín um u.þ.b. 17% hjá einstaklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi, 63% hjá einstaklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi og 50% hjá einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi, en var svipuð hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi og hjá heilbrigðum einstaklingum.

Óverulega er hægt að fjarlægja kanaglíflozín með blóðskilun.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Miðað við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi er hlutfall margfeldismeðaltals C_{max} og AUC_{∞} fyrir kanaglíflozín 107% og 110%, hjá einstaklingum með Child-Pugh flokk A (vægt skert lifrarstarfsemi) og 96% og 111%, hjá einstaklingum með Child-Pugh flokk B (meðalskert) lifrarstarfsemi eftir gjöf staks 300 mg skammts af kanaglíflozíni.

Ekki er talið að þessi munur hafi klínísk þýðingu. Engin klínísk reynsla er varðandi sjúklinga með Child-Pugh flokk C (verulega) skert lifrarstarfsemi.

Aldraðir (≥ 65 ára)

Aldur hafði enga klínísk þýðingu í sambandi við lyfjahvörf kanaglíflozíns byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.8).

Börn

Rannsóknir á lyfjahvörfum kanaglíflozíns hjá börnum hafa ekki verið gerðar.

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Lyfjaerfðafræði

Bæði UGT1A9 og UGT2B4 geta orðið fyrir genafjölbreytni. Í sameinaðri greiningu á klínískum gögnum kom í ljós 26% aukning á AUC fyrir kanaglíflozín hjá UGT1A9*1/*3 berum og 18% hjá UGT2B4*2/*2 berum. Ekki er gert ráð fyrir að þessi aukning á útsetningu fyrir kanaglíflozíni skipti máli klínískt. Áhrif þess að vera með hreina arfgerð (UGT1A9*3/*3, tíðni $< 0,1\%$) eru líklega greinilegri en hafa ekki verið rannsökuð.

Kyn, kynþáttur/uppruni og líkamsþyngdarstuðull hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf kanaglíflozíns samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðaefni.

Engin áhrif af kanaglíflozíni komu í ljós á frjósemi og frumstig þroska fóstursvísa hjá rottum við útsetningu sem var allt að 19-föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn.

Í rannsókn á þroska fósturvísis/fósturs hjá rottum kom fram seinkun á beinmyndun ristarbeins við altæka útsetningu sem var 73-falt og 19-falt hærrí en klínísk útsetning við 100 mg og 300 mg skammta. Ekki er þekkt hvort hægt sé að rekja seinkun á beinmyndun til áhrifa kanaglíflozíns á kalsíumsamvægi sem sést hjá fullorðnum rottum. Einnig kom seinkun beinmyndunar í ljós í samsetningunni kanaglíflozín með metformíni sem var greinilegri en fyrir metformín eitt og sér við

útsetningu fyrir kanaglífólzín sem var 43-föld klínísk útsetning miðað við 100 mg skammta og 12-föld klínísk útsetning miðað við 300 mg skammta.

Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu leiddi kanaglífólzín, sem var gefið kvenrottum frá 6. degi þungunar til 20. dags mjólkurgjafar, til lækkunar á líkamsþyngd hjá karl- og kvenafkvæmum við skammta sem höfðu eiturverkun hjá móður > 30 mg/kg/sólarhring (útsetning \geq 5,9-föld útsetning fyrir kanaglífólzín hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt. Eiturverkun hjá móður var bundin við minnkaða líkamsþyngdaraukningu.

Rannsókn á ungum rottum sem fengu kanaglífólzín frá 1. degi til og með 90. dags eftir fæðingu sýndi ekki aukið næmi samanborið við áhrif sem komu fram hjá fullorðnum rottum. Samt kom útvíkkun nýrnaskjóðu í ljós við mörk um engin merkjanleg áhrif (No Observed Effect Level [NOEL]) við útsetningu sem var 2,4-föld klínísk útsetning við 100 mg skammt og 0,6-föld útsetning við 300 mg skammt og sem gekk ekki að fullu til baka á u.þ.b. 1 mánaðar batatímabili. Varanlegar niðurstöður varðandi nýru hjá ungum rottum má að öllum líkindum rekja til minnkaðrar hæfni nýrans sem er að þroskast til að hafa stjórn á auknu þvagsmagni af völdum kanaglífólzíns þar sem starfrænn þroski nýrna hjá rottum heldur áfram í 6 vikur eftir fæðingu.

Kanaglífólzín jók ekki tíðni æxla hjá karl- og kvenmúsum í tveggja ára rannsókn með skömmtum sem voru 10, 30 og 100 mg/kg. Stærsti skammturinn 100 mg/kg leiddi til u.þ.b. 14-falds klínísku 300 mg skammts, byggt á AUC útsetningu. Kanaglífólzín jók tíðni Leydigfrumuæxla í eista hjá karlrottum eftir alla skammta sem prófaðir voru (10, 30 og 100 mg/kg), minnsti skammturinn 10 mg/kg er u.þ.b. 1,5-faldur klínískur 300 mg skammtur, byggt á AUC útsetningu. Stærri kanaglífólzín skammturinn (100 mg/kg) hjá karl- og kvenrottum jók tíðni krómíklaæxli og æxli í nýrnapiplum. Byggt á AUC útsetningu, eru mörk um engin merkjanleg áhrif (NOEL) 30 mg/kg/sólarhring fyrir krómíklaæxli og æxli í nýrnapiplum u.þ.b. 4,5-föld útsetning eftir klínískan sólarhringsskammt sem er 300 mg. Byggt á forklinískum og klínískum rannsóknum á verkunarhætti er talið að Leydigfrumuæxli, æxli í nýrnapiplum og krómíklaæxli séu sértæk fyrir rottur. Æxli í nýrnapiplum og krómíklaæxli af völdum kanaglífólzíns hjá rottum virðist vera vegna vanfrásogs karbóhýdrata sem afleiðing hömlunar kanaglífólzíns á SGLT1 í þörmum hjá rottum. Klínískar rannsóknir á verkunarhætti hafa ekki sýnt fram á vanfrásog karbóhýdrata hjá mönnum við skammta kanaglífólzíns sem eru allt að 2-faldur ráðlagður klínískur hámarksskammtur. Leydigfrumuæxli tengjast auknu gulbúshormóni, sem þekkt er að taki þátt í myndun Leydigfrumuæxli hjá rottum. Í 12 vikna klínískri rannsókn var ekki aukning á óörvuðu gulbúshormóni hjá karlkyns sjúklingum sem fengu meðferð með kanaglífólzín.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Vatnsfrír laktósi
Örkristallaður sellulósi
Hydroxýprópýlsellulósi
Natríumcroscarmellósi
Magnesíumsterat

Filmuhúð

Polyvinylalkóhól
Títandíoxíð (E171)
Macrogól 3350
Talkúm

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Polyvinylklóríð/ál (PVC/ál) rifgötuð stakskammtaþynna.
Pakkningastærðir eru 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 og 100 x 1 filmuhúðuð tafla.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. nóvember 2013

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis. Eftir það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Invokana 100 mg filmuhúðaðar töflur
Invokana 300 mg filmuhúðaðar töflur
kanaglíflozín

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur kanaglíflozínhemihýdrat, sem jafngildir 100 mg af kanaglíflozíni.
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur kanaglíflozínhemihýdrat, sem jafngildir 300 mg af kanaglíflozíni.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

10 x 1 filmuhúðaðar töflur
30 x 1 filmuhúðaðar töflur
90 x 1 filmuhúðaðar töflur
100 x 1 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

invokana 100 mg
invokana 300 mg

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Invokana 100 mg töflur
Invokana 300 mg töflur
kanaglífólózín

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Invokana 100 mg filmuhúðaðar töflur

Invokana 300 mg filmuhúðaðar töflur

kanaglíflozín

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Invokana og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Invokana
3. Hvernig nota á Invokana
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Invokana
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Invokana og við hverju það er notað

Invokana inniheldur virka efnið kanaglíflozín sem er í flokki lyfja sem kölluð eru blóðsykurslækkandi lyf.

Blóðsykurslækkandi lyf eru notuð hjá fullorðnum með sykursýki af tegund 2.

Lyfið eykur magn sykurs sem er fjarlægð úr líkamanum með þvagi. Þetta dregur úr sykri í blóði.

Invokana má nota eitt og sér eða með öðrum lyfjum sem notuð eru við meðferð á sykursýki af tegund 2 og lækka sykur í blóði (t.d. metformín, insúlín, DPP-4 hemlar [eins og sitagliptín, saxagliptín og linagliptín], sulphonylurealyf [eins og glimepiríð og glipizíð] og pioglitazon). Ef til vill færðu nú þegar eitt eða fleiri þessara lyfja við sykursýki af tegund 2.

Einnig er mikilvægt að fylgja áfram leiðbeiningum læknisins eða hjúkrunarfræðingsins um mataræði og æfingar.

Hvað er sykursýki af tegund 2

Sykursýki af tegund 2 er ástand sem verður þegar líkaminn getur ekki framleitt nóg insúlín og það insúlín sem líkaminn framleiðir starfar ekki eins vel og það ætti að gera. Líkaminn getur einnig framleitt of mikinn sykur. Þegar það gerist safnast sykur (glúkósi) fyrir í blóði. Þetta getur leitt til alvarlegs heilsufarsvanda eins og hjartasjúkdóms, nýrnasjúkdóms, blindu og aflimunar.

2. Áður en byrjað er að nota Invokana

Ekki má nota Invokana

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir kanaglíflozíninu eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyfið er notað og meðan á meðferðinni stendur:

- varðandi hvað sé hægt að gera til að koma í veg fyrir vökvaskort
- ef þú ert með sykursýki af tegund 1 (líkaminn framleiðir ekkert insúlín). Þá á ekki að nota Invokana.
- ef þú finnur fyrir hröðu þyngdartapi, ógleði, uppköstum, magaverk, óhemjumiklum þorsta, hraðri og djúpri öndun, ringlun, óvenjulegri syfju eða þreytu, sætri lykt af andardrættinum, sætu eða málmkenndu bragði í munni eða ef breytt lykt er af þvagi eða svita, skaltu strax hafa samband við læknum eða næsta sjúkrahús. Þetta geta verið einkenni ketónblóðsýringar vegna sykursýki – kvilli sem getur komið fram við sykursýki vegna aukins magns ketóna í þvagi eða blóði sem kemur fram í rannsóknum. Hætta á ketónblóðsýringu vegna sykursýki getur aukist vegna langvarandi föstu, mikillar áfengisneyslu, vökvaskorts, ef insúlínskammtur er minnkaður skyndilega eða ef aukin þörf er á insúlíni vegna stórrar skurðaðgerðar eða alvarlegra veikinda.
- ef þú ert með ketónsýringu (fylgikvilli sykursýkis með háum blóðsykri, miklu þyngdartapi á stuttum tíma, ógleði eða uppköstum). Þá á ekki að nota Invokana.
- ef þú ert með verulegt nýrnvandamál eða ert í skilun
- ef þú ert með verulegt lifrarástandamál
- ef þú hefur einhvern tímann verið með alvarlegan hjartasjúkdóm eða fengið heilaslag
- ef þú notar lyf til að lækka blóðþrýstinginn eða hefur einhvern tímann verið með lágan blóðþrýsting. Frekari upplýsingar er að finna í kaflanum hér fyrir neðan „Notkun annarra lyfja samhliða Invokana“.

Ef eitthvað af ofangreindu á við (eða ef þú ert í vafa) skaltu leita ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Invokana er notað.

Nýrnastarfsemi

Áður en byrjað er að nota lyfið og meðan á töku þess stendur verða nýrun rannsökuð með blóðprófi.

Sykur í þvagi

Vegna verkunarháttar þessa lyfs mælist þvagið jákvætt fyrir sykri (glúkósa) meðan lyfið er notað.

Börn og unglingar

Invokana er ekki ráðlagt hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Invokana

Látið læknum eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta lyf getur haft áhrif á verkun annarra lyfja. Einnig geta önnur lyf haft áhrif á verkun þessa lyfs.

Einkum er mikilvægt að láta læknum vita ef eitthvert eftirtalinna lyfja er tekið:

- önnur sykursýkislyf - annaðhvort insúlín eða sulphonylurealyf (t.d. glimepiríð eða glipizíð) – læknum getur þurft að minnka skammtinn til þess að koma í veg fyrir of lágan blóðsykur (blóðsykursfall)
- lyf notuð til að lækka blóðþrýsting, m.a. þvagræsilyf (lyf notuð til þess að fjarlægja uppsafnað vatn í líkamanum, einnig þekkt sem vatnslosandi lyf) því þetta lyf getur einnig lækkað blóðþrýstinginn með því að fjarlægja uppsafnað vatn í líkamanum. Hugsanleg einkenni of mikillar vökválosunar úr líkamanum eru talin upp efst í kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“.
- jóhannesarjurt (náttúrulyf við þunglyndi)
- carbamazepin, phenytoin eða phenobarbital (lyf notuð til þess að hafa stjórn á flogum)
- efavirenz og ritonavir (lyf við HIV sýkingu)
- rifampicin (sýklalyf notað við berklum)
- cholestyramin (lyf notað til þess að lækka kólesteról í blóði). Sjá kafla 3 „Notkun lyfsins“.
- digoxin eða digitoxin (lyf við ákveðnum hjartavandamálum). Athuga þarf magn digoxins eða digitoxins í blóði ef þessi lyf eru notuð samhliða Invokana.
- dabigatran (blóðþynningarlyf sem minnkar hættuna á myndun blóðsega).

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað eða haldið er áfram að nota það. Ekki á að nota Invokana á meðgöngu. Leitið ráða hjá læknum um hvernig best sé að hætta notkun Invokana og hafa stjórn á blóðsykrinum um leið og þungun hefur verið staðfest.

Ekki á að nota þetta lyf ef barn er haft á brjósti. Ræddu við læknum um hvort þú ættir að hætta að taka þetta lyf eða hætta brjóstgjöf.

Akstur og notkun véla

Invokana hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs, hjólríða og notkunar tækja eða véla. Samt sem áður hefur verið greint frá sundli og vægum svima, sem getur haft áhrif á hæfni til aksturs, hjólríða og notkunar tækja eða véla.

Þegar Invokana er notað með öðrum sykursýkislyfjum, svokölluðum sulphonylurealyfjum (eins og glimepiríði eða glipizíði), eða insúlíni getur hætta á of lágum blóðsykri aukist (blóðsykursfall). Einkennin eru m.a. þokusýn, náladofi í vörum, titringur, aukin svitamyndun, fölvi, skapbreytingar og kvíða- eða ringlunartilfinning. Þetta getur haft áhrif á hæfni til aksturs, hæfni til að hjóla og nota tæki og vélar. Láttu læknum vita eins fljótt og hægt er ef þú færð einhver einkenni lágs blóðsykurs.

Invokana inniheldur mjólkursykur (laktósa)

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á Invokana

Notið lyfið alltaf eins og lækurinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hversu mikið á að taka

- Upphafsskammtur Invokana er ein 100 mg tafla á dag. Lækurinn ákveður hvort auka eigi skammtinn í 300 mg.
- Lækurinn getur takmarkað skammtinn við 100 mg ef þú ert með nýrnavandamál.
- Lækurinn ávísar þeim styrkleika sem er réttur fyrir þig.

Notkun lyfsins

- Gleyptu töfluna heila með hálfu vatnsglasi.
- Þú getur tekið töfluna með mat eða án. Best er að taka töfluna fyrir fyrstu máltíð dagsins.
- Reyndu að taka hana á sama tíma á hverjum degi. Það mun hjálpa þér að muna eftir að taka hana.
- Ef lækurinn hefur ávísað kanaglífólzín samhlíða einhverju gallsýrutengiefni eins og cholestyramini (lyf sem lækkar kólesteról) átt þú að taka kanaglífólzín a.m.k. 1 klst. áður eða 4 klst. til 6 klst. eftir að þú tekur gallsýrutengiefni.

Lækurinn getur ávísað Invokana ásamt öðrum blóðsykurslækkandi lyfjum. Munið að taka öll lyf eins og lækurinn hefur ráðlagt til að sem bestur árangur náist.

Mataræði og líkamsrækt

Til að hafa stjórn á sykursýkinni þarft þú áfram að fylgja ráðum læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins um mataræði og líkamsrækt. Sérstaklega ef þú fylgir sykursýkismataræði til að stjórna þyngdinni skaltu halda því áfram á meðan þú tekur þetta lyf.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Hafið tafarlaust samband við læknum ef of stór skammtur hefur verið tekinn.

Ef gleymist að taka Invokana

- Ef gleymist að taka skammt á að taka hann eins fljótt og munað er eftir því. Ef komið er næstum því að næsta skammti á að sleppa skammtinum sem gleymdist.
- Ekki á að tvöfalda skammt (taka tvo skammta sama daginn) til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Invokana

Ef hætt er að taka lyfið getur blóðsykurinn hækkað. Ekki skal hætta töku lyfsins án þess að tala við lækinn.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hættu að taka Invokana og hafðu samband við lækinn eins fljótt og hægt er ef þú ert með einhverja af eftirfarandi alvarlegu aukaverkunum:

Ofþornun (sjaldgæf, getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- of mikið vökvatap (ofþornun). Þetta gerist oft hjá öldruðum einstaklingum (75 ára og eldri), einstaklingum sem eru með nýrnvandamál og einstaklingum sem taka vatnslosandi lyf (þvagræsilyf).

Hugsanleg merki um ofþornun eru:

- svimatilfinning eða sundl
- yfirlið eða svimatilfinning eða sundl þegar staðið er upp
- mikill munnþurrkur, mjög mikill þorsti
- mikil máttleysi- eða þreytutilfinning
- lítið eða ekkert þvagmagn
- hraður hjartsláttur.

Hafðu strax samband við lækni eða næsta sjúkrahús ef þú finnur fyrir einhverri eftirtalinna aukaverkana:

Ketónblóðsýring vegna sykursýki (mjög sjaldgæf, getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

Þetta eru einkenni ketónblóðsýringar (sjá einnig kafla 2 Varnaðarorð og varúðarreglur):

- aukið magn ketóna í þvagi eða blóði
- hratt þyngdartap
- ógleði eða uppköst
- magaverkur
- óhemjumikill þorsti
- hröð og djúp öndun
- ringlun
- óvenjuleg syfja eða þreyta
- sæt lykt af andardrættinum, sætt eða málmkennt bragð í munni eða ef breytt lykt er af þvagi eða svita.

Þetta getur gerst óháð blóðsykursgildi. Læknirinn getur ákveðið að hætta meðferð með Invokana tímabundið eða fyrir fullt og allt.

Segðu læknum eins fljótt og hægt er frá því ef þú ert með einhverja af eftirfarandi aukaverkunum:

Blóðsykursfall (mjög algengt, getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- lágur blóðsykur (blóðsykursfall) – þegar lyfið er notað ásamt insúlíni eða sulphonylurealyfi (eins og glimepiríði og glipizíði).

Hugsanleg merki um lágan blóðsykur eru:

- þokusýn
- náladofi í vörum
- titringur, aukin svitamyndun, fölvi
- skapsveiflur eða kvíðatilfinning eða ringlunartilfinning.

Læknirinn mun segja þér hvað eigi að gera við lágum blóðsykri og hvað eigi að gera ef þú ert með eitthvert ofangreindra einkenna.

Aðrar aukaverkanir:

Mjög algengar

- sveppasýking í fæðingarvegi.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- útbrot eða roði á getnaðarlim eða forhúð (sveppasýking)
- þvagfærasýking
- breyting á þvaglátum (meðal annars tíð þvaglát eða mikið magn, skyndileg þvagþörf, næturþvaglát)
- hægðatregða
- þorsti
- ógleði
- blóðprufur geta sýnt breytingar á blóðfitu (kólesteróli) og aukinn fjölda rauðra blóðkorna í blóði.

Sjaldgæfar

- útbrot eða rauð húð – þessu getur fylgt kláði og upphleyptir hnúðar, vætlandi vökvi eða blöðrur
- ofsakláði
- blóðprufur geta sýnt breytingar tengdar nýrnastarfsemi (kreatínín eða þvagefni) eða kalíum
- blóðprufur geta sýnt aukningu á fosfati í blóði
- beinbrot
- nýrnabilun (aðallega sem afleiðing of mikils vökvataps í líkamanum).

Tíðni ekki þekkt

- veruleg aukaverkanaviðbrögð (geta m.a. verið þroti í andliti, vörum, munni, tungu eða hálsi sem getur leitt til öndunar- eða kyngingarerfiðleika).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Invokana

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki skal nota Invokana ef pakkningin hefur orðið fyrir skemmdum eða ef átt hefur verið við hana.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Invokana inniheldur

- Virka innihaldsefnið er kanaglífólzín.
 - Hver tafla inniheldur 100 mg eða 300 mg af kanaglífólzín.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - töflukjarni: natríumcroscarmellósi, hydroxýprópýlsellulósi, vatnsfrír laktósi, magnesíumsterat og örkristallaður sellulósi
 - filmuhúð: macrogól (3350), polyvinylalkóhól, talkúm og títrandíoxíð (E171). 100 mg taflan inniheldur einnig gult járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Invokana og pakkningastærðir

- Invokana 100 mg filmuhúðar töflur (töflur) eru gular, hylkjalaga, 11 mm langar og merktar „CFZ“ á annarri hliðinni og „100“ á hinn hliðinni.
- Invokana 300 mg filmuhúðar töflur (töflur) eru hvítar, hylkjalaga, 17 mm langar og merktar „CFZ“ á annarri hliðinni og „300“ á hinn hliðinni.

Invokana er í PVC/ál rifgötuðum stakskammtaþynnum. Pakkningastærðirnar eru öskjur með 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 eða 100 x 1 töflu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Danmark

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

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

Magyarország

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

Malta

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

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. Hżeczka 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

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

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {mánuður ÁÁÁÁ}.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.