

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Invokana 100 mg filmuhúðaðar töflur.
Invokana 300 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Invokana 100 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur kanaglíflozínhemihýdrat, sem jafngildir 100 mg af kanaglíflozín.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver tafla inniheldur 39,26 mg af mjólkursykri (laktósa).

Invokana 300 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur kanaglíflozínhemihýdrat, sem jafngildir 300 mg af kanaglíflozín.

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).

Invokana 100 mg filmuhúðaðar töflur

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

Invokana 300 mg filmuhúðaðar töflur

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 til meðferðar hjá fullorðnum og börnum 10 ára og eldri með sykursýki af tegund 2 með ófullnægjandi stjórn til viðbótar við mataræði og æfingar:

- sem einlyfjameðferð þegar metformín er talið óhentugt vegna þess að það þolist ekki eða vegna frábendinga
- til viðbótar við önnur lyf til meðferðar á sykursýki.

Sjá niðurstöður rannsókna með tilliti til samsettra meðferða, áhrifa á blóðsykursstjórnun, hjarta- og æðasjúkdóma og tilvika sem tengjast nýrum og þýðið sem rannsakað var í kafla 4.4, 4.5 og 5.1.

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 gaukslíðunarhraða (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 (sjá kafla 4.4). Fyrir leiðbeiningar um skammtaaðlögun samkvæmt eGFR sjá töflu 1.

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).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

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

Skert nýrnastarfsemi

Við meðferð á nýrnasjúkdómi tengdum sykursýki á að nota 100 mg kanaglífólózín einu sinni á sólarhring (sjá töflu 1) sem viðbót við hefðbundna meðferð (t.d. ACE hemla eða angiotensín viðtakablokka (ARB)). Vegna þess að blóðsykurslækkandi áhrif kanaglífólózíns eru minni hjá sjúklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi og líklega engin hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi á að íhuga önnur blóðsykurslækkandi lyf til viðbótar ef frekari þörf er á blóðsykursstjórn. Fyrir leiðbeiningar um skammtaaðlögun samkvæmt eGFR sjá töflu 1.

Tafla 1: Ráðleggingar um skammtaaðlögun hjá fullorðnum og börnum 10 ára og eldri^a

eGFR (ml/mín./1,73 m ²) eða CrCl (ml/mín.)	Heildarskammtur kanaglífólózíns á sólarhring
≥ 60	Upphafsskammtur 100 mg. Ef sjúklingur þolir 100 mg og frekari blóðsykursstjórn er nauðsynleg má auka skammtinn í 300 mg.
30 til $< 60^b$	Nota á 100 mg.
$< 30^{b,c}$	Áframhaldandi gjöf 100 mg hjá sjúklingum sem þegar fá Invokana ^d . Ekki á að hefja gjöf Invokana.

^a Sjá kafla 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2.

^b Íhuga önnur blóðsykurslækkandi lyf til viðbótar ef frekari þörf er á blóðsykursstjórn

^c Við albúmín/kreatínín hlutfall í þvagi > 300 mg/g

^d Gjöf haldið áfram þar sem að skilun eða nýrnaígræðslu.

Skert 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 er þörf á skammtaaðlögun fyrir meðferð á sykursýki af tegund 2 hjá börnum 10 ára og eldri (sjá kafla 5.1 og 5.2). Gæta skal varúðar þegar skammtur er aukinn í 300 mg hjá börnum sem vega <50 kg þar sem öryggisupplýsingar eru takmarkaðar (sjá kafla 4.4).

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Invokana hjá börnum yngri en 10 ára.

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 hjálparefna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

Kanaglíflozín skal ekki nota hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 (sjá „Ketónblóðsýring vegna sykursýki“ í kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

Verkun kanaglíflozíns m.t.t. blóðsykursstjórnunar 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 fullorðnum sjúklingum með $eGFR < 60 \text{ ml/mín./1,73m}^2$ eða $CrCl < 60 \text{ ml/mín.}$, 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 kanaglíflozín en 100 mg einu sinni á sólarhring hjá sjúklingum með $eGFR < 60 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$ eða $CrCl < 60 \text{ ml/mín.}$ (sjá kafla 4.2).

Óháð gildi $eGFR$ fyrir meðferð, þá féll gildi $eGFR$ í byrjun hjá sjúklingum sem fengu kanaglíflozín sem dregur síðan úr með tímanum (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Ráðlagt er að fylgjast með nýrnastarfsemi samkvæmt eftirfarandi:

- Áður en meðferð með kanaglíflozín 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.

Reynsla er af kanaglíflozín til meðferðar á nýrnasjúkdómi tengdum sykursýki ($eGFR \geq 30 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$) bæði með og án albúmínígu hjá fullorðnum sjúklingum. Þó báðir hóparnir hefðu ávinning af meðferð má vera að sjúklingar með albúmínígu hafi meiri ávinning af meðferð með kanaglíflozín.

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

Vegna verkunarháttar kanaglíflozins 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 kanaglíflozini hjá fullorðnum, 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 kanaglíflozins, 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 þvagræsilyf 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 kanaglíflozini hjá fullorðnum. 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 kanaglíflozini (sjá kafla 4.8).

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

Hjá sjúklingum sem fá kanaglíflozín 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, rannsóknarstofufurð svo sem mat á nýrnastarfsemi) og blóðsöltum. Hugsanlega þarf að gera tímabundið hlé á meðferð með kanaglíflozini hjá sjúklingum sem fá vökvaskort á meðan þeir eru á meðferð með kanaglíflozini þar til það hefur verið leiðrétt. Ef hlé er gert á meðferð skal íhuga að mæla oftari glúkósa.

Ketónblóðsýring vegna sykursýki

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum ketónblóðsýringar vegna sykursýki, m.a. lífshættulegum og banvænum tilvikum, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með SGLT2 hemlum þ.á m. kanaglíflozini. 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 kanaglíflozini auka líkur á ketónblóðsýringu, þ.m.t. hjá börnum með lægri líkamsþyngd en 50 kg þar sem útsetning með 300 mg skammtinum gæti farið yfir þau gildi sem sést hafa hjá fullorðnum (sjá kafla 4.2). Hætta á ketónblóðsýringu virðist vera meiri hjá sjúklingum með meðalskerta eða verulega skerta nýrnastarfsemi sem þurfa insúlín.

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 Invokana.

Gera á hlé á meðferð hjá sjúklingum sem eru inniliggjandi vegna bráðra alvarlegra veikinda. Fresta á meðferð með Invokana, ef mögulegt er, í hæfilega langan tíma (sólarhringa) fyrir stóra skurðaðgerð, þ.m.t. á kvið og efnaskiptaaðgerð eða einhverjar aðrar inngripsaðgerðir sem tengjast langvarandi föstu. Ráðlagt er að fylgjast með ketóngildum í sermi. Íhuga skal aðra blóðsykurslækkandi meðferð, þ.m.t. insúlín.

Ketóngildi á frekar að mæla í blóði en í þvagi. Hefja má meðferð með Invokana á ný þegar ketóngildi eru eðlileg og ástand sjúklings er orðið stöðugt.

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

Hjá sumum sjúklingum getur ketónblóðsýring vegna sykursýki verið langvarandi eftir að meðferð með Invokana er hætt, þ.e. hún getur varað lengur en búast má við miðað við helmingunartíma kanaglífólózins í plasma (sjá kafla 5.2). Langvarandi sykursýki hefur komið fram ásamt langvarandi ketónblóðsýringu vegna sykursýki. Þrálat ketónblóðsýring vegna sykursýki getur tengst þáttum sem eru ótengdir kanaglífólózinu. Insúlínskortur getur stuðlað að langvarandi ketónblóðsýringu vegna sykursýki, sem verður að leiðrétta þegar hann hefur verið staðfestur.

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 kanaglífólózins hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 og ekki á að nota kanaglífólózin 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.

Aflimun neðri útlims

Í langtíma klínískum rannsóknum með kanaglífólózinu hjá fullorðnum sjúklingum með sykursýki af tegund 2 með staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm eða að minnsta kosti 2 áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdómi tengdist Invokana meiri hættu á aflimun neðri útlims en lyfleysa (0,63 miðað við 0,34 tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár) og þetta voru aðallega tær og miðhluti fótar (sjá kafla 4.8). Í langtíma klínískri rannsókn hjá fullorðnum sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnasjúkdóm í tengslum við sykursýki var enginn munur með tilliti til hættu á aflimun neðri útlims hjá sjúklingum sem fengu meðferð með kanaglífólózin 100 mg miðað við lyfleysu. Í rannsókninni voru þær varúðarráðstafanir sem lýst er hér á eftir viðhafðar. Þar sem undirliggjandi verkunarháttur hefur ekki verið staðfestur eru áhættuþættir aðrir en almennir áhættuþættir fyrir aflimun ekki þekktir.

Áður en meðferð með Invokana er hafin skal íhuga þætti í sögu sjúklingsins sem gætu aukið hættu á aflimun. Í varúðarskyni á að hafa í huga vandlegt eftirlit með sjúklingum sem eru í aukinni hættu á aflimun og veita sjúklingum ráðgjöf um mikilvægi reglubundinnar fyrirbyggjandi fôtaumhirðu og þess að viðhalda fullnægjandi vökvun. Einnig ætti að hafa í huga að hætta meðferð með Invokana hjá sjúklingum sem fá einkenni sem geta leitt til aflimunar eins og sár á húð neðri útlima, sýkingu, bein- og mergbólgu eða ýldudrep.

Drepmyndandi fellsbólga í spöng (Fourniers drep)

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um tilvik drepmyndandi fellsbólgu í spöng (einnig kallað Fourniers drep) hjá sjúklingum af báðum kynjum sem taka SGLT2-hemla. Þetta er mjög sjaldgæf en alvarleg aukaverkun sem getur verið lífshættuleg og þarfnast skurðaðgerðar og sýklalyfjameðferðar.

Sjúklingum skal ráðlagt að leita til læknis ef þeir finna fyrir einkennum svo sem verkjum, eymslum, roða eða bólgu við kynfæri eða spangarsvæði (perineal area) ásamt hita eða lasleika. Hafa verður í huga að annaðhvort sýking í þvag- og kynfærum eða graftarkýli við spöng geta verið undanfari drepmyndandi fellsbólgu. Ef grunur vaknar um drepmyndandi fellsbólgu (Fourniers drep) á að hætta

meðferð með Invokana og hefja tafarlaust meðferð (þ.m.t. sýklalyfjameðferð og skurðaðgerð) við fellsbólgu.

Aukin blóðkornaskil

Aukin blóðkornaskil (haematocrit) komu fram við meðferð með kanaglíflozíní (sjá kafla 4.8). Þess vegna skal fylgjast náið með sjúklingum sem þegar eru með aukin blóðkornaskil.

Aldraðir

Meiri hætta 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 var 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 með kanaglíflozíní 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 sem í sumum tilvikum leiddi til forhúðarþröngar og/eða umskurðar. Meirihluti sveppasýkinga í kynfærum var meðhöndlaður með staðbundnu sveppalyfi, annaðhvort sem var ávísað af heilbrigðisstarfsmanni eða sjálfmeðhöndlað, meðan á áframhaldandi meðferð með Invokana stóð.

Þvagfærasýkingar

Eftir markaðssetningu var greint frá flóknum þvagfærasýkingum þ.m.t. nýra- og skjóðubólgu og þvagsýklasótt hjá sjúklingum sem fengu meðferð með kanaglíflozíní sem varð oft til þess að gera þurfti hlé á meðferð. Íhuga á tímabundið hlé á meðferð með kanaglíflozíní hjá sjúklingum með flóknar þvagfærasýkingar.

Hjartabilun

Reynsla af NYHA (New York Heart Association) flokki III er takmörkuð og engin reynsla er úr klínískum rannsóknum með kanaglíflozíní 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 arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfhrifamilliverkanir

Þvagræsilyf

Kanaglíflozín getur aukið áhrif þvagræsilyfja og getur aukið hættu á vökvaþurrð 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 kanaglíflozín (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 dregið úr útsetningu fyrir kanaglíflozín. Þegar kanaglíflozín var gefið ásamt rifampicini (örvi ýmissa virkra flutnings- og lyfjaumbrotsensíma), dró um 51% úr altækri útsetningu (AUC) fyrir kanaglíflozín og 28% úr hámarksþéttu (C_{max}). Þessi minnkaða útsetning fyrir kanaglíflozín getur dregið úr verun.

Ef nauðsynlegt er að gefa lyf sem örva bæði UGT ensím og flutningsprótein samhliða kanaglíflozín, þarf að fylgjast með blóðsykursstjórn til þess að meta hvort svörin við kanaglíflozín sé fullnægjandi. Ef nauðsynlegt er að gefa lyf sem örvar UGT ensím samhliða kanaglíflozín, 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 $eGFR \geq 60$ 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 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 lyfjahvörf kanaglíflozíns breytist ekki vegna metformins, hydrochlorothiazíðs, getnaðarvarnarlyfja til inntöku (ethínýlestradiol og levonorgestrol), ciclosporins 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 digoxini, fylgt eftir með 0,25 mg daglega í 6 daga jók AUC um 20% og C_{max} um 36% fyrir digoxin, líklega vegna hömlunar á P-gp. Sýnt hefur verið fram á að kanaglíflozín hamlar P-gp *in vitro*. Fylgjast á með sjúklingum sem fá digoxin eða aðra hjartaglykósíða (t.d. digitoxin) eins og við á.

Lítium

Samhliða notkun SGLT2 hemla með lítíumi getur dregið úr þéttni lítíums í sermi. Aukið eftirlit á að vera með þéttni lítíums í sermi meðan á meðferð með kanaglífózíni stendur, einkum við upphaf meðferðar eða við breytingar á skömmtum.

Dabigatran

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

Simvastatin

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

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

Í rannsóknum á milliverkunum hafði kanaglíflózín við stöðuga þéttni engin klínísk áhrif sem skipta máli á lyfjahvörf metformíns, getnaðarvarnarlyfja til inntöku (ethínýlestradiol 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 kanaglíflózín. Fyrir frekari upplýsingar er ráðlegt að hafa samband við framleiðanda 1,5-AG greiningarprófsins.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

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

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

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort kanaglíflózín og/eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk hjá mönnum. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá dýrum sýna að kanaglíflózín/umbrotsefni skiljast út í mjólk og sýna auk þess fram á lyfjafræðileg áhrif á ungviði á spena og ungar rottur sem útsettar eru fyrir kanaglíflózíni (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn. Kanaglíflózín á ekki að nota meðan á brjóstgjöf stendur.

Frjósemi

Áhrif kanaglíflozins 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 kanaglíflozins var metið hjá 22.645 fullorðnum sjúklingum með sykursýki af tegund 2, þ.á m. 13.278 sjúklingar sem fengu kanaglíflozín og 9.367 sjúklingar sem fengu samanburðarlyf í 15 klínískum 3. og 4. stigs tvíblindum, samanburðarrannsóknum. Samtals 10.134 fullorðnir sjúklingar fengu meðferð í tveimur rannsóknum með sérstaka áherslu á hjarta- og æðasjúkdóma, og fengu lyfið að meðaltali í 149 vikur (223 vikur í CANVAS og 94 vikur í CANVAS-R), og 8.114 fullorðnir sjúklingar fengu meðferð í 12 tvíblindum klínískum 3. og 4. stigs samanburðarrannsóknum í að meðaltali 49 vikur. Í sérstakri niðurstöðurannsókn á nýru fengu alls 4.397 fullorðnir sjúklingar með sykursýki af tegund 2 og nýrnsjúkdóm í tengslum við sykursýki lyfið í að meðaltali 115 vikur.

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) hjá fullorðnum. 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 fullorðinna sjúklinga sem fengu kanaglíflozín þurftu að hætta meðferð í þessum rannsóknum voru hvítsveppasýking í leggöngum og sköpum (0,7% kvenkyns sjúklinga) og húfubólga 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 (tafla 2) (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Tafla með aukaverkunum

Aukaverkanirnar í töflu 2 byggjast á sameinaðri greiningu úr samanburðarrannsóknum með lyfleysu og virku lyfi sem lýst er hér að ofan. Aukaverkanir sem hafa verið tilkynntar við notkun kanaglíflozins 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 2: Tafla með lista yfir aukaverkanir (MedDRA) úr samanburðarrannsóknum með lyfleysu^c og virku lyfi^e og við notkun eftir markaðssetningu

Flokkun eftir líffærum Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
mjög algengar	Hvítsveppasýking í leggöngum og sköpum ^{b,j}

algengar	Húfubólga eða reðurhúfu- og forhúðarbólga ^{b, k} Þvagfærasýking ^c (tilkynnt hefur verið um nýra- og skjóðubólgu og þvagsýklasótt eftir markaðssetningu)
tíðni ekki þekkt	Drepmyndandi fellsbólga í spöng (Fourniers drep) ^d
Ónæmiskerfi	
mjög sjaldgæfar	Bráðafnæmisviðbrögð
Efnaskipti og næring	
mjög algengar	Blóðsykursfall þegar insúlín eða sulphonylurealyf eru einnig notuð ^c
sjaldgæfar	Vökvaþurrð ^a
mjög sjaldgæfar	Ketónblóðsýring vegna sykursýki ^b
Taugakerfi	
sjaldgæfar	Stöðuháð sundl ^a , Yfirlið ^a
Æðar	
sjaldgæfar	Lágþrýstingur ^a , Stöðuháður lágþrýstingur ^a
Meltingarfæri	
algengar	Hægðatregða, Þorsti ^f , Ógleði
Húð og undirhúð	
sjaldgæfar	Ljósnaemi, Útbrot ^g , Ofsakláði
mjög sjaldgæfar	Ofnæmisbjúgur
Stoðkerfi og bandvefur	
sjaldgæfar	Beinbrot ^h
Nýru og þvagfæri	
algengar	Of mikil eða tíð þvaglát ⁱ
sjaldgæfar	Nýrnabilun (aðallega í sambandi við skert blóðrúmmál)
Rannsóknaniðurstöður	
algengar	Blóðfituröskun (dyslipidaemia) ^l , Aukin blóðkornaskil (haematocrit) ^{b, m}
sjaldgæfar	Aukið kreatínín í blóði ^{b, n} , Aukið þvagefni í blóði ^{b, o} , Aukið kalíum í blóði ^{b, p} , Aukið fosfat í blóði ^q
Skurðaðgerðir og aðrar aðgerðir	
sjaldgæfar	Aflimun neðri útlíms (aðallega tárar og miðhluta fótar) einkum hjá sjúklingum í mikilli hættu á hjartasjúkdómum ^b

^a Tengjast vökvaskorti, sjá kafla 4.4 og lýsingu á aukaverkun hér fyrir neðan.

^b Sjá kafla 4.4 og lýsingu á aukaverkun hér fyrir neðan.

^c Sjá lýsingu á aukaverkun hér fyrir neðan.

^d Sjá kafla 4.4.

^e 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 m.t.t. hjarta og æða og nýrna) voru yfirleitt í samræmi við aukaverkanirnar í töflunni.

^f Þorsti felur í sér þorsta, munþurrk og ofurþorsta.

^g Útbrot fela í sér roðaútbrot, útbreidd útbrot, dröfnútbrot, dröfnuörðuútbrot, nabbaútbrot, kláðaútbrot, graftarbóluútbrot og blóðruútbrot.

^h Í tengslum við beinbrot; sjá lýsingu á aukaverkun hér fyrir neðan.

ⁱ Ofsamiga eða aukin þvaglátstíðni felur í sér ofsamigu, aukna þvaglátstíðni, skyndilega þvaglátsþörf, næturþvaglát og aukið þvagmagn.

- ^j 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.
- ^k Húfubólga eða reðurhúfu- og forhúðarbólga felur í sér húfubólgu, reðurhúfu- og forhúðarbólgu, hvítsveppahúfubólgu og sveppasýkingu í kynfærum.
- ^l Meðalprósentaaukning frá upphafsgildum fyrir kanaglíflozín 100 mg og 300 mg á móti lyfleysu voru heildarkólesteról 3,4% og 5,2% á móti 0,9%; HDL-kólesteról 9,4% og 10,3% á móti 4,0%; LDL-kólesteról 5,7% og 9,3% á móti 1,3%; non-HDL-kólesteról 2,2% og 4,4% á móti 0,7%; þriglyseríð 2,4% og 0,0% á móti 7,6%.
- ^m Meðalprósentaubreytingar frá upphafsgildum á blóðkornaskilum voru 2,4% og 2,5% fyrir kanaglíflozín 100 mg og 300 mg samanborið við 0,0% fyrir lyfleysu.
- ⁿ Meðalprósentaubreytingar frá upphafsgildum á kreatíninu voru 2,8% og 4,0% fyrir kanaglíflozín 100 mg og 300 mg samanborið við 1,5% fyrir lyfleysu.
- ^o Meðalprósentaubreytingar frá upphafsgildum á þvagefni í blóði voru 17,1% og 18,0% fyrir kanaglíflozín 100 mg og 300 mg samanborið við 2,7% fyrir lyfleysu.
- ^p Meðalprósentaubreytingar frá upphafsgildum á kalíum í blóði voru 0,5% og 1,0% fyrir kanaglíflozín 100 mg og 300 mg samanborið við 0,6% fyrir lyfleysu.
- ^q Meðalprósentaubreytingar frá upphafsgildum á fosfati í sermi voru 3,6% og 5,1% fyrir kanaglíflozín 100 mg og 300 mg samanborið við 1,5% fyrir lyfleysu.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ketónblóðsýring vegna sykursýki

Í langtíma niðurstöðurannsókn á nýru hjá fullorðnum sjúklingum með sykursýki af tegnd 2 og nýrnasjúkdóm tengdan sykursýki var nýgengihlutfall staðfestrar ketónblóðsýringar 0,21 (0,5%; 12/2.200) með kanaglíflozín og 0,03 (0,1%; 2/2.197) með lyfleysu á hver 100 sjúklingaár við eftifylgni. Af 14 sjúklingum með ketónblóðsýringu voru 8 (7 á kanaglíflozín 100 mg og 1 á lyfleysu) með eGFR fyrir meðferð 30 til < 45 ml/mín./1,73 m² (sjá kafla 4.4).

Aflimun neðri útlíms

Hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 með staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm eða að minnsta kosti 2 áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdómi, hefur kanaglíflozín verið tengt aukinni hættu á aflimun neðri útlíms eins og sást í samþættu CANVAS áætluninni sem samanstóð af CANVAS og CANVAS-R, tveimur stórum, langtíma, slembuðum samanburðarrannsóknum með lyfleysu þar sem lagt var mat á 10.134 fullorðna sjúklinga. Munurinn kom þegar fram á fyrstu 26 vikum meðferðar. Sjúklingum í CANVAS og CANVAS-R var fylgt eftir í að meðaltali 5,7 og 2,1 ár, tilgreint í sömu röð. Óháð því hvort meðferð var með kanaglíflozín eða lyfleysu var hættan á aflimun mest hjá sjúklingum með sögu í upphafi um fyrri aflimanir, útlægan æðasjúkdóm og taugakvilla. Hættan á aflimun neðri útlíms var ekki skammtaháð. Niðurstöður hvað varðar aflimun fyrir samþættu CANVAS áætlunina eru sýndar í töflu 3.

Enginn munur var á hættu á aflimun neðri útlíms í tengslum við notkun kanaglíflozín 100 mg miðað við lyfleysu (1,2 miðað við 1,1 tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár [HR: 1,11; 95% CI 0,79; 1,56]) í CREDESCENCE sem er langtíma niðurstöðurannsókn á nýru með 4.397 fullorðnum sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnasjúkdóm tengdan sykursýki (sjá kafla 4.4). Í öðrum rannsóknum á sykursýki af tegund 2 með kanaglíflozín, sem náðu til almenns sykursýkisþýðis með 8.114 fullorðnum sjúklingum, sást enginn munur á hættu á aflimun neðri útlíms með tilliti til samanburðarhóps.

Tafla 3: Samþætt greining aflimana í CANVAS OG CANVAS-R

	Lyfleysa N = 4344	kanaglíflozín N = 5790
Samtals fjöldi einstaklinga með tilvik, n (%)	47 (1,1)	140 (2,4)
Nýgengihlutfall (á hver 100 sjúklingaár)	0,34	0,63
HR (95% CI) borið saman við lyfleysu		1,97 (1,41; 2,75)
Minniháttar aflimun, n (%) [*]	34/47 (72,3)	99/140 (70,7)
Meiriháttar aflimun, n (%) [†]	13/47 (27,7)	41/140 (29,3)

Ath.: Tíðni er byggð á fjölda sjúklinga með a.m.k. eina aflimun og ekki á heildarfjölda aflimunartilvika. Eftirfylgni sjúklings er reiknuð frá degi 1 til dagsetningar fyrsta aflimunartilviks. Nokkrir sjúklingar gengust undir fleiri en eina aflimun. Hundraðstala minniháttar og meiriháttar aflimunar er byggð á hæsta gildi aflimunar hjá hverjum sjúklingi.

* Tá og miðhluti fótar

† Ökkli, fyrir neðan hné og fyrir ofan hné

HR=áhættuhlutfall

Hjá þeim sem gengust undir aflimun í CANVAS áætluninni voru algengustu svæðin táin og miðhluti fótar (71%) í báðum meðferðarhópum (tafla 3). Margar aflimanir (sem í nokkrum tilvikum náðu til beggja neðri útlima) sáust í sjaldgæfum tilvikum og í svipuðum hlutföllum í báðum meðferðarhópum.

Sýkingar í neðri útlimum, sykursýkisfótasár, útlægur æðasjúkdómur og ýldudrep voru algengustu sjúkdómstilvikin sem tengdust því að framkvæma þurfti aflimun í báðum meðferðarhópum (sjá kafla 4.4).

Aukaverkanir sem tengjast vökvaskorti

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

Í einni af sérstöku langíma rannsóknunum á hjarta og æðum (CANVAS), þar sem fullorðnir sjúklingar voru yfirleitt eldri og tíðni kvilla tengdum sykursýki hærri, var nýgengihlutfall aukaverkana sem tengdust vökvaskorti 2,3 fyrir kanaglíflozín 100 mg, 2,9 fyrir kanaglíflozín 300 mg og 1,9 fyrir lyfleysu, tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár.

Til þess að meta áhættuþætti þessara aukaverkana var gerð stærri sameinuð greining ($N = 12.441$) með fullorðnum sjúklingum úr 13 3. og 4. stigs samanburðarrannsóknunum með báðum styrkleikum kanaglíflozíns. 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 nýgengihlutfall 5,0 fyrir kanaglíflozín 100 mg og 5,7 fyrir kanaglíflozín 300 mg samanborið við 4,1 tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár útsetningar hjá viðmiðunarhópnum. Hjá sjúklingum með upphafsgildi eGFR 30 ml/mín./1,73 m² til < 60 ml/mín./1,73 m² var nýgengihlutfall 5,2 fyrir kanaglíflozín 100 mg og 5,4 fyrir kanaglíflozín 300 mg samanborið við 3,1 tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár útsetningar hjá viðmiðunarhópnum. Hjá sjúklingum ≥ 75 ára var nýgengihlutfall 5,3 fyrir kanaglíflozín 100 mg og 6,1 fyrir kanaglíflozín 300 mg samanborið við 2,4 tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár útsetningar hjá viðmiðunarhópnum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Í langtíma niðurstöðurannsókn á nýru hjá fullorðnum sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnasjúkdóm tengdan sykursýki var nýgengihlutfall tilvika í tengslum við vökvaskort 2,84 tilvik fyrir kanaglíflozín 100 mg og 2,35 tilvik fyrir lyfleysu fyrir hver 100 sjúklingaár. Nýgengihlutfall jókst með minnkandi eGFR. Hjá þeim sem eru með eGFR 30 til < 45 ml/mín./1,73 m² var nýgengihlutfall vökvaskorts herra í kanaglíflozín hópnum (4,91 tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár) samanborið við lyfleysuhópinn (2,60 tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár). Í undirflokkunum eGFR ≥ 45 til < 60 og eGFR 60 til < 90 ml/mín./1,73 m² er nýgengihlutall í millihópunum hins vegar svipað.

Í sérstöku hjarta- og æðarannsókninni og stóru sameinuðu greiningunni sem og í sérstöku niðurstöðurannsókninni á nýru hjá fullorðnum, var ekki aukinn fjöldi sem þurfti að hætta meðferð með kanaglíflozín 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% fullorðinna sjúklinga sem fengu kanaglíflozín 100 mg, 48,2% fullorðinna sjúklinga sem fengu kanaglíflozín 300 mg, og 36,8% fullorðinna sjúklinga sem fengu lyfleysu og verulegt blóðsykursfall kom fram hjá 1,8% fullorðinna sjúklinga sem fengu kanaglíflozín 100 mg, 2,7% fullorðinna sjúklinga sem fengu kanaglíflozín 300 mg og 2,5% fullorðinna sjúklinga sem fengu lyfleysu. Þegar kanaglíflozín var bætt við meðferð með sulphonylurealyfi kom blóðsykursfall fram hjá 4,1% fullorðinna sjúklinga sem fengu kanaglíflozín 100 mg, 12,5% fullorðinna sjúklinga sem fengu kanaglíflozín 300 mg og 5,8% fullorðinna 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% fullorðinna kvenkyns sjúklinga 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). Í CANVAS áætluninni var miðgildi tímalengdar sem sýking stóð yfir herra í kanaglíflozín hópnum samanborið við lyfleysuhópinn.

Hvítsveppahúfubólga eða reðurhúfu- og forhúðarbólga kom fram hjá fullorðnum karlkyns sjúklingum í tíðninni 2,98 og 0,79 tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár hjá þeim sem fengu kanaglíflozín og lyfleysu, tilgreint í sömu röð. Hjá karlkyns sjúklingum sem fengu kanaglíflozín fengu 2,4% fleiri en eina sýkingu. Tíðni þess að karlkyns sjúklingar hættu meðferð með kanaglíflozín vegna hvítsveppahúfubólgu eða reðurhúfu- og forhúðarbólgu var 0,37 tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár. Greint var frá forhúðarþröng í tíðninni 0,39 og 0,07 tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár á kanaglíflozín og lyfleysu, tilgreint í sömu röð. Umskurður var framkvæmdur í tíðninni 0,31 og 0,09 tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár hjá þeim sem fengu kanaglíflozín og lyfleysu, tilgreint í sömu röð (sjá kafla 4.4).

Þvagfærasýkingar

Í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum var oftast greint 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. Í rannsóknunum svöruðu sjúklingar hefðbundinni meðferð meðan þeir héldu áfram á kanaglíflozín meðferð.

Hins vegar hefur verið greint frá flóknum þvagfærasýkingum eftir markaðssetningu þ.m.t. nýra- og skjóðubólgu og þvagsýklasótt hjá sjúklingum sem fengu meðferð með kanaglíflozín, sem varð oft til þess að gera þurfti hlé á meðferð.

Beinbrot

Í rannsókn á hjarta- og æðasjúkdómum (CANVAS), þar sem fullorðnir einstaklingar sem fengu meðferð voru 4.327 með staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm eða að minnsta kosti 2 áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdómi, var nýgengihlutfall allra greindra beinbrota 1,6, 1,8 og 1,1 fyrir hver 100 sjúklingaár eftirfylgni 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 tveimur öðrum langtíma rannsóknum hjá fullorðnum og í rannsóknum hjá fullorðnum gerðum á almennum sjúklingum með sykursýki var enginn munur á hættu á beinbrotum hjá þeim sem fengu kanaglíflozín og á samanburðarhóp. Í annarri rannsókn á hjarta- og æðasjúkdómum (CANVAS-R), þar sem fullorðnir einstaklingar sem fengu meðferð voru 5.807 með staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm eða að minnsta kosti 2 áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdómi, var nýgengihlutfall allra greindra beinbrota 1,1 og 1,3 fyrir hver 100 sjúklingaár eftirfylgni fyrir kanaglíflozín og lyfleysu, talið í sömu röð.

Í langtíma niðurstöðurannsókn á nýru með 4.397 fullorðnum sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnasjúkdóm tengdan sykursýki sem fengu meðferð var nýgengihlutfall allra staðfesta beinbrota

1,2 tilvik á hver 100 sjúklingaár við eftirfylgni bæði fyrir kanaglíflozín 100 mg og lyfleysu. Í öðrum rannsóknum á sykursýki tegund 2 með kanaglíflozín, þar sem 7.729 fullorðnir almennt sjúklingar með sykursýki tóku þátt og þar sem beinbrot voru staðfest, var nýgengihlutfall allra greindra beinbrota 1,2 og 1,1 fyrir hver 100 sjúklingaár við eftirfylgni fyrir kanaglíflozín og samanburðarlyf, talið í sömu röð. Kanaglíflozín hafði ekki skaðleg áhrif á beinþéttni eftir meðferð í 104 vikur.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Í sameinaðri greiningu á 13 samanburðarrannsóknum með lyfleysu og með virkum lyfjum var öryggi kanaglíflozíns 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 nýgengihlutfalli 5,3, 6,1 og 2,4 tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár útsetningar fyrir kanaglíflozín 100 mg, kanaglíflozín 300 mg og viðmiðunarhóp, tilgreint í sömu röð. Greint var frá lækkun eGFR ($-3,4$ og $-4,7$ ml/mín./ $1,73$ m²) með kanaglíflozín 100 mg og kanaglíflozín 300 mg, tilgreint í sömu röð, samanborið við viðmiðunarhóp ($-4,2$ ml/mín./ $1,73$ m²). Meðal upphafs eGFR var 62,5, 64,7 og 63,5 ml/mín./ $1,73$ m² fyrir kanaglíflozín 100 mg, kanaglíflozín 300 mg og viðmiðunarhóp, tilgreint í sömu röð (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert nýrnastarfsemi hjá fullorðnum sjúklingum með sykursýki af tegund 2 með ófullnægjandi stjórn
Aukaverkanir sem tengjast vökvaskorti (t.d. stöðuháð sundl, stöðuháður lágþrýstingur, lágþrýstingur) voru algengari hjá fullorðnum sjúklingum með upphafsgildi eGFR < 60 ml/mín./ $1,73$ m² með nýgengihlutfalli 5,3, 5,1 og 3,1 tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár útsetningar fyrir kanaglíflozín 100 mg, kanaglíflozín 300 mg og lyfleysu, tilgreint í sömu röð (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Heildar nýgengihlutfall aukinnar kalíumþéttni í sermi var meiri hjá sjúklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi með nýgengihlutfalli 4,9, 6,1 og 5,4 tilvik fyrir hver sjúklingaár útsetningar fyrir kanaglíflozín 100 mg, kanaglíflozín 300 mg og lyfleysu, tilgreint í sömu röð. Yfirleitt var aukningin tímabundin og ekki var þörf á sérstakri meðferð.

Hjá sjúklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi var aukning kreatíníns í sermi 9,2 μ mól/l og þvagefni í blóði u.þ.b. 1,0 mmól/l fyrir báða styrkleika kanaglíflozíns. Nýgengihlutfall fyrir meiri lækkun á eGFR ($> 30\%$) á hvaða tímapunkti meðferðarinnar sem var, var 7,3, 8,1 og 6,5 tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár útsetningar fyrir kanaglíflozín 100 mg, kanaglíflozín 300 mg og lyfleysu, tilgreint í sömu röð. Við síðasta gildi eftir upphaf rannsóknarinnar var nýgengihlutfall slíkra lækkana 3,3 hjá sjúklingum sem fengu kanaglíflozín 100 mg, 2,7 fyrir kanaglíflozín 300 mg og 3,7 tilvik fyrir hver sjúklingaár útsetningar fyrir lyfleysu (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar sem fengu meðferð með kanaglíflozín óháð upphafsgildi eGFR fengu í byrjun lækkun á meðaltals eGFR. Síðan viðhélst eGFR eða fór stighækkandi við áframhaldandi meðferð. Meðaltals eGFR fór aftur að upphafsgildi eftir að meðferð var hætt sem bendir til þess að blóðaflræðilegar breytingar eigi þátt í þessum breytingum á starfsemi nýrna.

Skert nýrnastarfsemi hjá fullorðnum sjúklingum með nýrnasjúkdóm tengdan sykursýki hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2

Í langtíma niðurstöðurannsókn á nýru hjá fullorðnum sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnasjúkdóm tengdan sykursýki voru tilvik tengd nýrum algeng hjá báðum hópum en komu sjaldnar fyrir hjá kanaglíflozín hópnum (5,71 tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár) miðað við lyfleysuhóp (7,91 tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár). Alvarleg og veruleg tilvik sem tengjast nýrum voru einnig færri hjá kanaglíflozín hópnum en lyfleysuhópnum. Nýgengihlutfall tilvika tengdum nýrum var lægra með kanaglíflozín miðað við lyfleysu hjá öllum þremur eGFR undirhópnum; hæsta nýgengihlutfall tilvika sem tengjast nýrum var í eGFR 30 til < 45 ml/mín./ $1,73$ m² undirhópnum (9,47 tilvik fyrir kanaglíflozín samanborið við 12,80 tilvik fyrir lyfleysu fyrir hver 100 sjúklingaár).

Í langtíma niðurstöðurannsókn á nýru var enginn munur á kalíum í sermi, engin aukning á tilvikum blóðkalíumhækkunar og hvorki heildaraukning ($> 6,5$ mEq/l) né hlutfallsleg aukning (> 5 efri mörk

eðlilegra gilda og > 15% aukning frá upphafsgildi) á kalíum í sermi með kanaglíflozín 100 mg miðað við lyfleysu.

Almennt séð var ekkert ójafnvægi milli meðferðarhópanna með tilliti til óeðlilegra fosfatgilda á heildina litið eða með tilliti til hvors eGFR undirhóps (45 til < 60 eða 30 til < 45 ml/mín./1,73 m² [CrCl 45 til < 60 eða 30 til < 45 ml/mín.]).

Börn

Í rannsókn DIA3018 þar sem 171 barn 10 ára og eldra með sykursýki af tegund 2 fékk meðferð: 84 þátttakendur fengu kanaglíflozín og 87 fengu lyfleysu (sjá kafla 5.1). Í heildina var tíðni, tegund og alvarleiki aukaverkana hjá börnum 10 ára og eldri sambærilegt við það sem komið hefur fram hjá fullorðnum. Eftirfarandi aukaverkanir sem komu fram við meðferð komu oftast fram hjá börnum sem fengu kanaglíflozín samanborið við lyfleysu: höfuðverkur, nefkoksþólga, þvæfærasýking og uppköst. Greint var frá sveppa- eða bakteríusýkingum á kynfærum hjá litlum fjölda þeirra sem fékk kanaglíflozín en ekki hjá neinum sem fékk lyfleysu. Engar af aukaverkunum sem komu fram við meðferð voru verulegar eða alvarlegar.

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 Ofskömmtnun

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 þóldust yfirleitt vel.

Meðferð

Ef til ofskömmtnunar 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, blóðsykurslækkandi lyf, önnur en insúlín. ATC-flokkur: A10BK02.

Verkunarháttur

Meirihluti endurfrásogs glúkósa sem hefur útskilst í nýrnápíplum 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 kaloríutaps og þar með minnkaðrar líkamsþyngdar 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.

Kanaglíflozín eykur flutning natríum í fjærþíplur með því að blokka SGLT2-háð glúkósa- og natríum-endurfrásog og þannig eykst þíplu-gaukla endurgjöf, sem tengist minnkuðum innangauklaþrýstingi og minnkaðri ofsíun í forklínískum líkönum fyrir sykursýki og í klínískum rannsóknum.

Lyfhrif

Eftir stakan skammt og endurtekna skammta kanaglíflozíns til inntöku hjá fullorðnum 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 rannsóknum, 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 sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Miðlungsaukning (yfirleitt < 400 ml til 500 ml) á sólarhringsþvagmagni 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 fullorðnum 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

Bæting á blóðsykursstjórnun og lækkun tíðni hjarta- og æða- og nýrnasjúkdóma og dánartíðni af völdum þeirra eru nauðsynlegir þættir meðferðar við sykursýki af tegund 2.

Áhrif á blóðsykur og öryggi hjá fullorðnum sjúklingum

Alls 10.501 fullorðinn sjúklingur með sykursýki af tegund 2 tók þátt í tíu tvíblindum klínískum samanburðarrannsóknum á verkun og öryggi til þess að meta áhrif Invokana á blóðsykursstjórn. Þar voru 72% þátttakendanna hvítir, 16% asískir, 5% svartir og 8% annað. 17% sjúklinga voru af rómönskum uppruna. 58% sjúklinganna voru karlar. Meðalaldur sjúklinga var 59,5 ár (á bilinu 21 árs til 96 ára), 3.135 sjúklingar ≥ 65 ára og 513 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 4). Almennt 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.

Enn fremur var kanaglíflozín rannsakað sem þriggja lyfja meðferð með metformini og sitaglíptini og skömmtum breytt smátt og smátt. Upphafsskammtur sem var 100 mg var aukinn í 300 mg strax í viku 6 hjá sjúklingum sem þurftu á viðbótar blóðsykursstjórn að halda, sem voru með viðunandi eGFR og þoldu kanaglíflozín 100 mg (tafla 4). Þegar skömmtum kanaglíflozíns var breytt smátt og smátt varð árangur klínískt og tölfræðilega marktækur ($p < 0,001$) miðað við lyfleysu m.t.t. blóðsykursstjórnar þ.m.t. HbA_{1c} og breytingar frá fastandi upphafsgildi glúkósa í plasma sem og tölfræðilega marktæk breyting til batnaðar ($p < 0,01$) á hlutfalli sjúklinga sem náðu HbA_{1c} < 7%. Einnig varð lækkun á líkamsþyngd og lækkun á slagbilsþrýstingi miðað við lyfleysu.

Tafla 4: Niðurstöður úr klínískum samanburðarrannsóknum 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) (95% 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
Þrílyfjameðferð með metformíni og sitagliptíni^e (26 vikur)			
	Kanaglíflozín + metformín og sitagliptín^g (N = 107)		Lyfleysa + metformín og sitagliptín (N = 106)
HbA_{1c} (%)			
Upphafsgildi (meðaltal)	8,53		8,38
Breyting frá upphafsgildi (leiðrétt meðaltal)	-0,91		-0,01
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-0,89 ^b (-1,19; -0,59)		
Sjúklingar (%) með HbA_{1c} < 7%	32 ^f		12
Fastandi glúkósi í plasma (mg/dl)			
Upphafsgildi (meðaltal)	186		180
Breyting frá upphafsgildi (leiðrétt meðaltal)	-30		-3
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-27 ^b (-40; -14)		
Líkamsþyngd			
Upphafsgildi (meðaltal) í kg	93,8		89,9
Breyting frá upphafsgildi í % (leiðrétt meðaltal)	-3,4		-1,6
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-1,8 ^b (-2,7; -0,9)		

- ^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).
- ^e Kanaglíflozín 100 mg aukið í 300 mg
- ^f $p < 0,01$ samanborið við lyfleysu
- ^g Hjá 90,7% þeirra sem voru í kanaglíflozín hópnum voru skammtar auknir í 300 mg

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 sitagliptín sem þrílyfjameðferð með metformini og sulphonylurealyfi (tafla 5). 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 fullorðnir 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 sitagliptín 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 sitagliptín. Tíðni blóðsykursfalls með kanaglíflozín 300 mg og sitagliptín 100 mg var 40,7% og 43,2%. Einnig kom fram marktæk bæting á líkamsþyngd og lækkun slagbilþrýstings samanborið við glimepiríð og sitagliptín.

Tafla 5: Niðurstöður úr klínískum rannsóknum með virkum samanburði^a

Samanburður við glimepiríð sem tvílyfjameðferð með metformini (52 vikur)			
	Kanaglíflozín + metformín		Glimepiríð (aðlagður) + metformín (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 sitagliptín sem þrílyfjameðferð með metformini og sulphonylurealyfi (52 vikur)			
	Kanaglíflozín 300 mg + metformín og sulphonylurealyf (N = 377)		Sitagliptín 100 mg + metformín og sulphonylurealyf (N = 378)
HbA _{1c} (%)			
Upphafsgildi (meðaltal)	8,12		8,13

Breyting frá upphafsgildi (leiðrétt meðaltal)	-1,03	-0,66
Mismunur miðað við sitaglíptin (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 sitaglíptin (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 $p < 0,001$.

Kanaglíflozín í samsettri upphafsmeðferð með metformíni

Kanaglíflozín var metið ásamt metformíni í samsettri upphafsmeðferð hjá fullorðnum sjúklingum með sykursýki af tegund 2 þegar sérstakt mataræði og æfingar höfðu brugðist. Kanaglíflozín 100 mg og kanaglíflozín 300 mg í samsettri meðferð með metformíni með forðaverkun leiddi til tölfraðilega marktækt meiri breytingar til batnaðar á HbA_{1c} miðað við sambærilega kanaglíflozín skammta (100 mg eða 300 mg) eingöngu eða metformín með forðaverkun eingöngu (tafla 6).

Tafla 6: Niðurstöður úr 26 vikna klínískri rannsókn með virkum samanburði með kanaglíflozín í samsettri upphafsmeðferð með metformíni*

Verkunarbreytur	Metformín með forðaverkun (N = 237)	Kanaglíflozín 100 mg (N = 237)	Kanaglíflozín 300 mg (N = 238)	Kanaglíflozín 100 mg + metformín með forðaverkun (N = 237)	Kanaglíflozín 300 mg + metformín með forðaverkun (N = 237)
HbA_{1c} (%)					
Upphafsgildi (meðaltal)	8,81	8,78	8,77	8,83	8,90
Breyting frá upphafsgildi (leiðrétt meðaltal)	-1,30	-1,37	-1,42	-1,77	-1,78
Mismunur miðað við kanaglíflozín 100 mg (leiðrétt meðaltal) (95% CI) [†]				-0,40 [‡] (-0,59; -0,21)	
Mismunur miðað við kanaglíflozín 300 mg (leiðrétt meðaltal) (95% CI) [†]					-0,36 [‡] (-0,56; -0,17)

Mismunur miðað við metformin með forðaverkun (leiðrétt meðaltal) (95% CI) †		-0,06 [‡] (-0,26; 0,13)	-0,11 [‡] (-0,31; 0,08)	-0,46 [‡] (-0,66; -0,27)	-0,48 [‡] (-0,67; -0,28)
Sjúklingar (%) með HbA_{1c} < 7%	43	39	43	50 ^{§§}	57 ^{§§}
Líkamsþyngd					
Upphafsgildi (meðaltal) í kg	92,1	90,3	93,0	88,3	91,5
Breyting frá upphafsgildi í % (leiðrétt meðaltal)	-2,1	-3,0	-3,9	-3,5	-4,2
Mismunur miðað við metformin með forðaverkun (leiðrétt meðaltal) (95% CI) [†]		-0,9 ^{§§} (-1,6; -0,2)	-1,8 [§] (-2,6; -1,1)	-1,4 [‡] (-2,1; -0,6)	-2,1 [‡] (-2,9; -1,4)

* Þýði sem áætlað var að meðhöndla (intent-to-treat population)

† Meðaltal aðlagð að skýribreytum með aðferð minnstu kvaðrata þ.m.t. upphafsgildi og lagskiptingabáttur

‡ Leiðrétt p = 0,001

§ Leiðrétt p < 0,01

§§ Leiðrétt p < 0,05

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

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 sykursýkursýkimeðferð (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).

Fullorðnir sjúklingar með eGFR < 60 ml/mín./1,73 m²

Í sameinaðri greiningu á fullorðnum sjúklingum (N = 721) með upphafsgildi eGFR 45 ml/mín./1,73 m² til < 60 ml/mín./1,73 m², varð klínískt mikilvæg lækkun 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.

Í sameinaðri greiningu á fullorðnum sjúklingum (N = 348) með upphafsgildi eGFR < 45 ml/mín./1,73 m² varð lítilsháttar lækkun á HbA_{1c} eftir kanaglíflozín samanborið við lyfleysu, -0,23% fyrir kanaglíflozín 100 mg og -0,39% fyrir kanaglíflozín 300 mg.

Meirihluti sjúklinga með upphafsgildi eGFR < 60 ml/mín./1,73 m² voru á insúlíni og/eða sulphonylurealyfi. 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 kanaglíflozínin var bætt við insúlín og/eða sulphonylurealyf (sjá kafla 4.8).

Fastandi glúkósi í plasma

Í fjórum samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá fullorðnum, með kanaglíflozínin 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 eftir 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 hjá fullorðnum, þar sem gerður var samanburður á kanaglíflozínin og glimepiríði og sitagliptíni, varð viðvarandi og tölfraðilega marktæk meðaltalslækkun á líkamsþyngd fyrir kanaglíflozín sem viðbótarmeðferð við metformín -4,2% og -4,7% fyrir kanaglíflozín 100 mg og 300 mg samanborið við samsetninguna glimepiríð og metformín (1,0%) og -2,5% fyrir kanaglíflozín 300 mg í samsettri meðferð með metformíni og sulphonylurealyfi samanborið við sitagliptín í samsettri meðferð með metformíni og sulphonylurealyfi (0,3%).

Hjá undirhópi fullorðinna 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 kanaglíflozínin var vegna taps á fitumassa þar sem tap innýlflafitu og húðkviðfitu var svipað. Í klínískri rannsókn á eldri sjúklingum tóku 211 þátt í undirrannsókn á líkamssamsetningu með DXA líkamssamsetningargreiningu. Í ljós kom að u.þ.b. tveir þriðju hlutar þyngdartaps sem tengdist kanaglíflozínin voru vegna fitutaps miðað við lyfleysu. Engar þýðingarmiklar breytingar á beinþéttni voru í frauðbeini og skelbeini.

Blóðþrýstingur

Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá fullorðnum 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 undirrannsókn á fullorðnum sjúklingum með upphafsgildi $HbA_{1c} > 10\%$ til $\leq 12\%$, með kanaglíflozínin 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.

Niðurstöður með tilliti til hjarta og æða í CANVAS áætluninni

Áhrif kanaglíflozíns á tilvik hjarta- og æðasjúkdóma hjá fullorðnum með sykursýki af tegund 2 sem hafa staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm eða voru í hættu á að fá hjarta- og æðasjúkdóm (tveir eða fleiri

áhættuþættur fyrir hjarta- og æðasjúkdómi), voru metin í CANVAS áætluninni (samþætt greining á CANVAS og CANVAS-R rannsóknunum). Þessar rannsóknir voru fjölsetra, fjölþjóðlegar, slembaðar, tvíblindar rannsóknir með samsíða hópum með svipuðum skilyrðum við inntöku og útlökun frá rannsókn og sjúklingaþýði. CANVAS áætlunin bar saman hættuna á að fá alvarlegt tilvik hjarta- og æðasjúkdóms (Major Adverse Cardiovascular Event, MACE), skilgreint sem samsetning dauðsfalls af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, hjartadrep sem ekki leiddi til dauða og slag sem ekki leiddi til dauða, milli kanaglíflózíns og lyfleysu með bakgrunnsmeðferð með hefðbundinni meðferð við sykursýki og hjarta- og æðasjúkdómum vegna æðakölkunar.

Í CANVAS var einstaklingum slembiraðað 1:1:1 til að fá kanaglíflózín 100 mg, kanaglíflózín 300 mg eða samsvarandi lyfleysu. Í CANVAS-R var einstaklingum slembiraðað 1:1 til að fá kanaglíflózín 100 mg eða samsvarandi lyfleysu og títrun upp í 300 mg var leyfð (á grundvelli þolanleika og blóðsykursástands) eftir viku 13. Aðlaga mátti samhliða sykursýkismeðferð og meðferð við æðakölkun í samræmi við hefðbundna meðferð við þessum sjúkdómum.

Samtals 10.134 fullorðnir sjúklingar fengu meðferð (4.327 í CANVAS og 5.807 í CANVAS-R; samtals 4.344 slembiraðað á lyfleysu og 5.790 á kanaglíflózín) og meðallengd útsetningar var 149 vikur (223 vikur í CANVAS og 94 vikur í CANVAS-R). Staða lifunar náðist fyrir 99,6% þátttakenda í rannsóknunum. Meðaltalsaldur var 63 ára og 64% voru karlar. Sextíu og sex prósent þátttakenda höfðu sögu um staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm, með 56% sem höfðu sögu um kransæðasjúkdóm, 19% um heilaæðasjúkdóm og 21% um útlægan æðasjúkdóm; 14% höfðu sögu um hjartabilun.

Meðaltals HbA_{1c} við upphaf var 8,2% og meðaltímalengd með sykursýki var 13,5 ár.

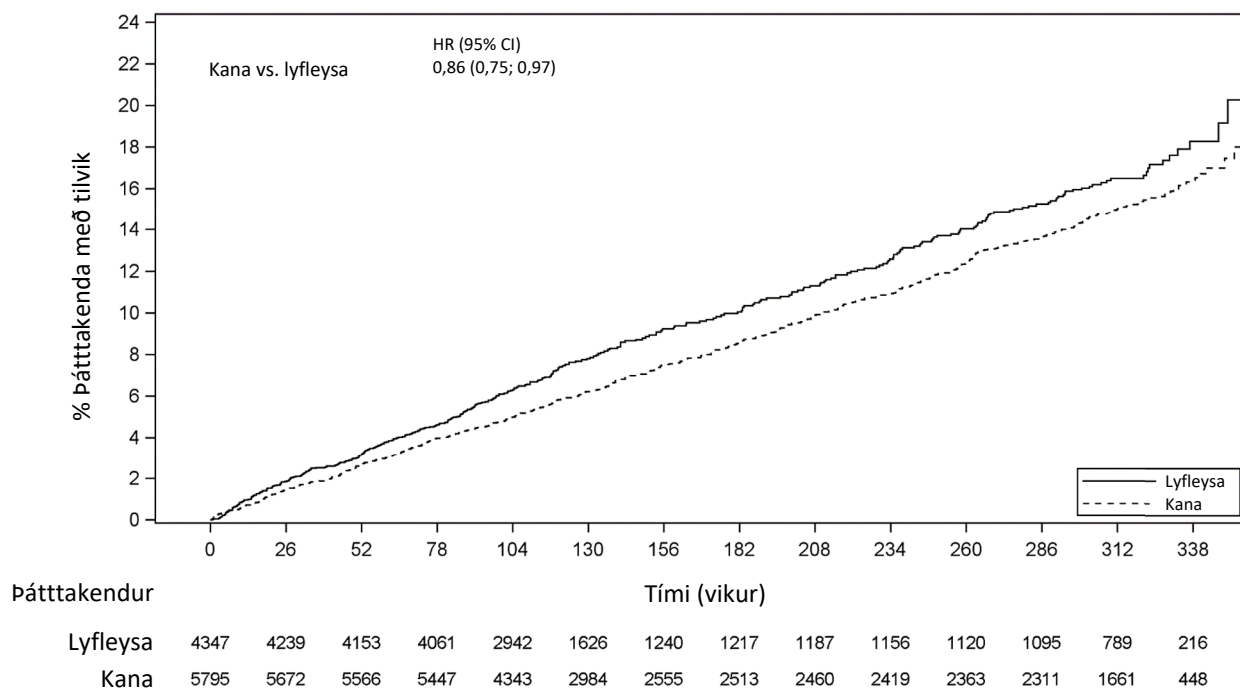
Við inngöngu í rannsóknina þurftu sjúklingar að vera með eGFR > 30 ml/mín./1,73 m². Nýrna-starfsemi í upphafi var eðlileg eða vægt skert hjá 80% sjúklinga og meðalskert hjá 20% sjúklinga (meðaltals eGFR 77 ml/mín./1,73 m²). Við upphaf fengu sjúklingar meðferð með einu eða fleiri sykursýkislyfi þ.á m. metformini (77%), insúlíni (50%) og sulphonylurealyfi (43%).

Aðalendapunktur í CANVAS áætluninni var tíminn að fyrsta alvarlega tilviki hjarta- og æðasjúkdóms. Aukaendapunktur innan raðbundinnar skilyrtrar tilgátuprófunar voru dánartíðni af öllum ástæðum og dánartíðni vegna hjarta- og æðasjúkdóma.

Sjúklingar í samsafni kanaglíflózín hópanna (safngreining á kanaglíflózín 100 mg, kanaglíflózín 300 mg og kanaglíflózín títrað upp frá 100 mg í 300 mg) voru með lága tíðni alvarlegra tilvika hjarta- og æðasjúkdóms í samanburði við lyfleysu: 2,69 samanborið við 3.15 sjúklinga fyrir hver 100 sjúklingaár (áhættuhlutfall safngreiningarinnar: 0,86; 95% öryggisbil (0,75, 0,97)).

Á grundvelli Kaplan-Meier grafs fyrir fyrsta alvarlega tilvik hjarta- og æðasjúkdóms, sem sýnt er hér fyrir neðan, sést fækkun á alvarlegum tilvikum hjarta- og æðasjúkdóma í hópnum sem fékk kanaglíflózín strax í viku 26 og var viðhaldið til loka rannsókarinnar (sjá mynd 1).

Mynd 1: Tími að fyrsta tilviki alvarlegs hjarta- og æðasjúkdóms



Fullorðnir sjúklingar með eGFR 30 til <60 ml/mín./1,73 m² voru 2.011. Niðurstöður varðandi alvarleg tilvik hjarta- og æðasjúkdóma hjá undirhópum með 30 til < 60 ml/mín./1,73 m², 30 til < 45 ml/mín./1,73 m² og 45 til < 60 ml/mín./1,73 m² voru í samræmi við heildarniðurstöður.

Hver þáttur alvarlegra tilvika hjarta- og æðasjúkdóma var með í heildarsamsetningunni eins og sést á mynd 2. Niðurstöður fyrir 100 mg og 300 mg skammta kanaglíflozín voru í samræmi við niðurstöður fyrir samsafn skammtahópanna.

Mynd 2: Meðferðaráhrif fyrir samsetta aðalendapunktinn og þætti hans

	Lyfleysa (n=4.347) Þátttakendur fyrir hver 100 sjúklingaár	Kanaglíflozín (n=5.795) Þátttakendur fyrir hver 100 sjúklingaár	Áhættuhlutfall (95% CI)
Samsetning dauða vegna hjarta/æðasjúkd., hjartadreps án dauða eða slags án dauða (tími að fyrsta tilviki; meðferðar-ákvörðunar greining) ¹	3.15	2.69	0.86 (0.75–0.97)
Dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms	1.28	1.16	0.87 (0.72–1.06)
Hjartadrep sem ekki leiddi til dauða	1.16	0.97	0.85 (0.69–1.05)
Slag sem ekki leiddi til dauða	0.84	0.71	0.90 (0.71–1.15)

0.50 1.00 2.00

Hagstætt Hagstætt
kanaglíflozín lyfleysu

¹ P gildi fyrir yfirburði (2-liða) = 0,0158.

Dauðsföll af öllum orsökum í CANVAS áætluninni

Í sameinaða hópnum sem fékk kanaglíflozín var áhættuhlutfall fyrir dauðsföll af öllum orsökum samanborið við lyfleysu 0,87; 95% CI (0,74, 1,01).

Hjartabilun sem þarfnast sjúkrahúsinnlagnar í CANVAS áætluninni

Kanaglíflozín minnkaði hættuna á hjartabilun sem þarfnaðist sjúkrahúsinnlagnar samanborið við lyfleysu (áhættuhlutfall: 0,67; 95% öryggisbil (0,52, 0,87))

Endapunktur með tilliti til nýrna í CANVAS áætluninni

Áhættuhlutfallið (HR) fyrir tíma að fyrsta greinda tilviki nýrnakvilla (tvöföldun kreatíníns í sermi, þörf á skilun eða nýrnaígræðslu (renal-replacement therapy) og dauði af völdum nýrnasjúkdóms) var 0,53 (95% CI: 0,33; 0,84) fyrir kanaglíflozín (0,15 tilvik á hver 100 sjúklingaár) í samanburði við lyfleysu (0,28 tilvik á hver 100 sjúklingaár). Auk þess minnkaði kanaglíflozín framgang albúmínmigu um 25,8% samanborið við lyfleysu 29,2% (HR: 0,73; 95% CI: 0,67; 0,79) hjá sjúklingum með eðlilega albúmínmigu eða örhalbúmínmigu í upphafi.

Niðurstöður með tilliti til nýrna í CREDENCE rannsókninni

Áhrif kanaglíflozín 100 mg á tilvik tengd nýrum hjá fullorðnum með sykursýki af tegund 2 og nýrnasjúkdóm tengdan sykursýki með eGFR 30 til < 90 ml/mín./1,73 m² og albúmínmigu (> 300 til 5.000 mg/g af kreatíníni) var metið í CREDENCE rannsókninni (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation Trial). Þetta var fjölsetra, fjölþjóða, slembuð, tvíblind, tilvikarannsókn á samhliða hópum og með samanburði við lyfleysu. Í CREDENCE rannsókninni var gerður samanburður á hættu á nýrnasjúkdómi tengdum sykursýki skilgreint sem samsettir þættir nýrnasjúkdóms á lokastigi, tvöföldun kreatíníns í sermi og dauðsfalls af völdum nýrnasjúkdóms eða hjarta- og æðasjúkdóms, á kanaglíflozín 100 mg og lyfleysu, þar sem hefðbundin meðferð vegna nýrnasjúkdóms tengdum sykursýki var í bakgrunni þ.m.t. ACEi (angíótensín breytiensímhemill) eða ARB (angíótensín viðtakablokki). Rannsóknin náði ekki til kanaglíflozín 300 mg.

Í CREDENCE var þátttakendum slembiraðað 1:1 og fengu kanaglíflozín 100 mg eða lyfleysu, lagskipt samkvæmt skimun á eGFR 30 til < 45, 45 til < 60, 60 til < 90 ml/mín./1,73 m². Meðferð með kanaglíflozín 100 mg var haldið áfram hjá sjúklingum fram að skilun eða nýrnaígræðslu.

Alls fengu 4.397 fullorðnir þátttakendur meðferð og voru útsettir í að meðaltali 115 vikur. Meðalaldur var 63 ár og 66% voru karlar.

Meðalupphafsgildi HbA_{1c} var 8,3% og upphafsmiðgildi albúmíns/kreatíníns í þvagi var 927 mg/g. Algengasta blóðsykurslækkandi lyfið sem notað var við upphaf var insúlín (65,5%), biguaníð (57,8%) og sulfonýlúrea (28,8%). Næstum allir þátttakendurnir (99,9%) notuðu ACEi eða ARB við slembival. Við upphaf var um 92% þátttakenda á meðferð vegna hjarta og æða (ACEi/ARB ekki meðtalið) þar sem u.þ.b. 60% notuðu segavarnarlyf (þ.m.t. acetylsalícýlsýru) og 69% notuðu statín.

Meðalupphafsgildi eGFR was 56,2 ml/mín./1,73 m² og hjá u.þ.b. 60% af þýðinu var upphafsgildi eGFR < 60 ml/mín./1,73 m². Hlutfall þeirra sem voru með hjarta- og æðasjúkdóm fyrir var 50,4%; 14,8% voru með sögu um hjartabilun.

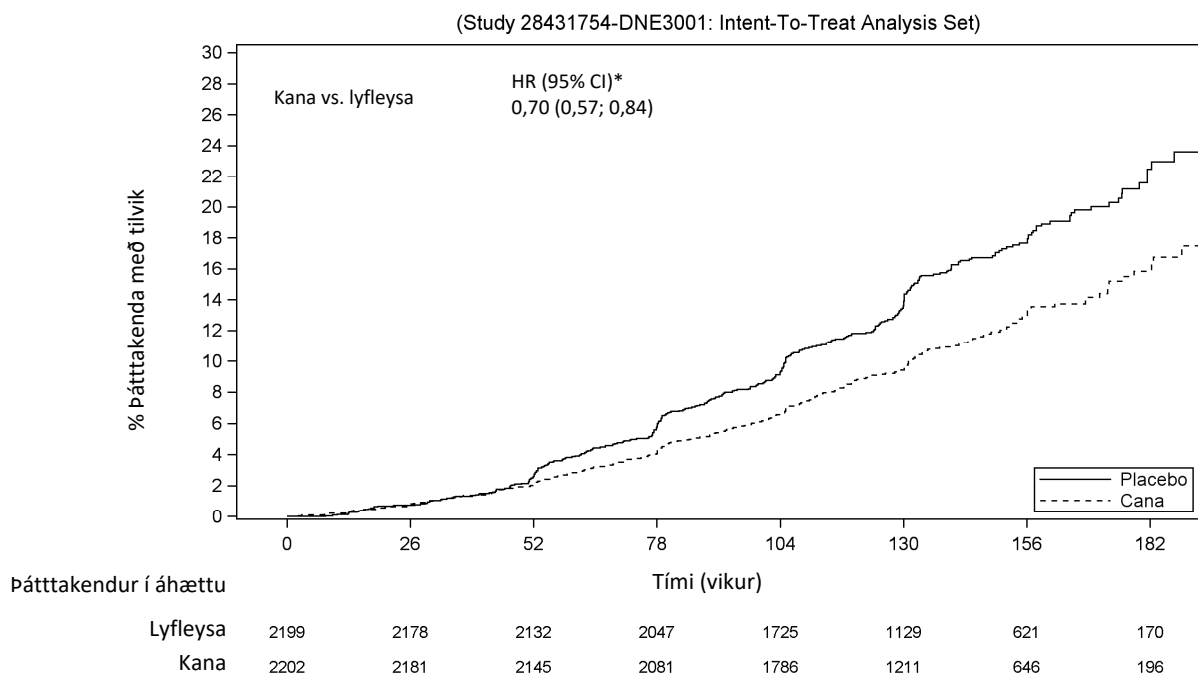
Samsetti aðalendapunkturinn í CREDENCE rannsókninni var tíminn þar til fyrsta tilvik nýrnasjúkdóms á lokastigi kom fram (skilgreint sem eGFR < 15 ml/mín./1,73 m², upphaf langvarandi skilunar eða nýrnaígræðsla), tvöföldun kreatíníns í sermi og dauðsfall af völdum nýrnasjúkdóms eða hjarta- og æðasjúkdóms.

Kanaglíflozín 100 mg dró verulega úr hættu á fyrsta tilviki samsetts aðalendapunkts, nýrnasjúkdóms á lokastigi, tvöföldun kreatíníns í sermi og dauðsfalls af völdum nýrnasjúkdóms eða hjarta- og æðasjúkdóms [$p < 0,0001$; HR: 0,70; 95% CI: 0,57; 0,84] (sjá mynd 4). Samræmi var á meðferðaráhrifum hjá undirhópunum þ.m.t. öllum þremur eGFR undirhópunum og þátttakendum með eða án sögu um hjarta- og æðasjúkdóm.

Samkvæmt Kaplan-Meier grafi hér á eftir yfir tíma fram að fyrsta tilviki samsetts aðalendapunkts voru meðferðaráhrifin greinileg og hófust viku 52 með kanaglíflozín 100 mg og viðhældust út rannsóknina (sjá mynd 3).

Kanaglíflozín 100 mg dró verulega úr hættu á aukaendapunktum þ.e. áhrif á hjarta og æðar eins og sýnt er á mynd 4.

Mynd 3: CREDENCE: Tími fram að fyrsta tilviki samsetts aðalendapunkts



* 95% RCI (endurtekið öryggisbil) fyrir aðalendapunkt með FWER (family-wise type I error-rate) stillt með 2-hliða marktökustigi sem er 0,05.

Mynd 4: Meðferðaráhrif fyrir samsetta aðalendapunktinn og þætti hans og aukaendapunkta

Endapunktur	Lyfleysa		Kanaglíflozín		Áhættuhlutfall (95% CI)	P gildi
	n/N (%)	Hlutfall tilvika fyrir hver 100 sjúklingaár	n/N (%)	Hlutfall tilvika fyrir hver 100 sjúklingaár		
Samsettur aðalendapunktur	340/2199 (15,5)	6,12	245/2202 (11,1)	4,32	0,70 (0,57; 0,84)*	<0,0001
ESKD	165/2199 (7,5)	2,94	116/2202 (5,3)	2,04	0,68 (0,54; 0,86)	0,0015
Tvöföldun kreatínins í sermi	188/2199 (8,5)	3,38	118/2202 (5,4)	2,07	0,60 (0,48; 0,76)	<0,0001
Nýrnadauði	5/2199 (0,2)	0,09	2/2202 (0,1)	0,03	—	—
CV dauði†	140/2199 (6,4)	2,44	110/2202 (5,0)	1,90	0,78 (0,61; 1,00)	NS
Samsetning CV dauða/HHF	253/2199 (11,5)	4,54	179/2202 (8,1)	3,15	0,69 (0,57; 0,83)	0,0001
CV dauði, MI án dauða og slag án dauða	269/2199 (12,2)	4,87	217/2202 (9,9)	3,87	0,80 (0,67; 0,95)	0,0121
HHF	141/2199 (6,4)	2,53	89/2202 (4,0)	1,57	0,61 (0,47; 0,80)	0,0003
Samsetning tvöföldunar kreatínins í sermi, ESKD og nýrnadauða	224/2199 (10,2)	4,04	153/2202 (6,9)	2,70	0,66 (0,53; 0,81)	<0,0001
CV dauði†	140/2199 (6,4)	2,44	110/2202 (5,0)	1,90	0,78 (0,61; 1,00)	NS
Dauðsföll af öllum orsökum	201/2199 (9,1)	3,50	168/2202 (7,6)	2,90	0,83 (0,68; 1,02)	NS
Samsetning CV dauða, MI án dauða, slags án dauða, HHF og sjúkrahúsinnlagnar vegna óstöðugrar hjartaangar	361/2199 (16,4)	6,69	273/2202 (12,4)	4,94	0,74 (0,63; 0,86)	NS

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

Hagstætt kanaglíflozín Hagstætt lyfleysu

CI: öryggisbil; ESKD: nýrnasjúkdómur á lokastigi; CV: hjarta og æðar; NS: ekki marktækt; HHF: sjúkrahúsinnlagn vegna hjartabilunar; MI: hjartadrep.

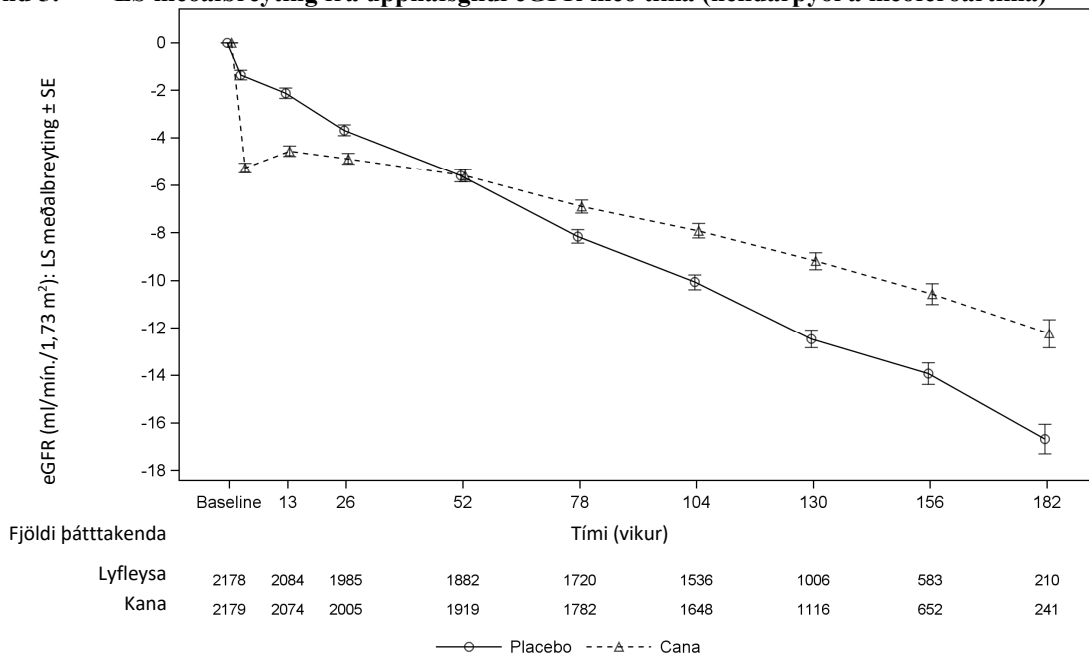
* 95% RCI (endurtekið öryggisbil) fyrir aðalendapunkt með FWER (family-wise type I error-rate) stillt með 2-hliða marktökustigi sem er 0,05.

Prófun á aðal- og aukaendapunktum virkni var gerð með 2-hliða alfa-stigi sem var 0,022 og 0,038.

† CV dauði er sýndur bæði sem hluti af samsetta aðalendapunktinum og sem aukaendapunktur sem undirgekkst formlega tilgátuprófun.

Eins og sést á mynd 5 er eGFR hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu sýnt sem stíglækkandi línuleg minnkun sem fall af tíma; hins vegar sýndi kanaglíflozín hópurinn mikla lækkun í viku 3 og í kjölfarið væga lækkun með tímanum; eftir viku 52 var LS meðaltalsminnkun eGFR minni í kanaglíflozín hópunum en í lyfleysuhópnum og meðferðaráhrifum var viðhaldið til loka rannsóknarinnar.

Mynd 5: LS meðalbreyting frá upphafsgildi eGFR með tíma (heildarþýði á meðferðartíma)



Í CREDENCE var nýgengihlutfall aukaverkana í tengslum við nýru lægra í kanaglíflozín 100 mg hópunum en í lyfleysuhópnum (5,71 í kanaglíflozín 100 mg hópunum og 7,91 í lyfleysuhópnum á hver 100 sjúklingaár).

Börn

Áhrif á blóðsykur og öryggi hjá börnum 10 ára og eldri

DIA3018 rannsóknin var slembuð, tvíblind, tveggja arma með samsíða hópum, fjölsetra samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð yfir í 52 vikur með 26 vikna tvíblindu grundvallartímabili, sem fylgt var eftir með 26 vikna tvíblindri framhaldsmeðferð. Í rannsókninni tóku þátt börn á aldrinum 10 ára og eldri með sykursýki af tegund 2 og ófullnægjandi blóðsykursstjórn ($HbA_{1c} \geq 6,5\%$ til $\leq 11,0\%$) sem fyrir skimun voru eingöngu á mataræði og hreyfingu eða fengu stöðugan skammt af metformíni (með eða án insúlíns) sem viðbót við mataræði og hreyfingu eða fengu stöðuga einlyfjameðferð með insúlíni. Alls var 171 sjúklingi slembiraðað í tvo meðferðarhópa (Invokana 100 mg eða lyfleysu). Meðalaldur sjúklinga var 14,3 ár, þar sem 47,4% af þeim voru yngri en 15 ára. Af þeim 84 sjúklingum sem fengu Invokana voru 33 sjúklingar með $HbA_{1c} \geq 7,0\%$ og $eGFR \geq 60$ ml/mín./1,73 m² í viku 12 sem var endurslembiraðað í viku 13, þar sem 16 héldu áfram að fá 100 mg og 17 fengu hærri skammt sem var 300 mg. Í upphafi var HbA_{1c} að meðaltali 8,0% (8,3% í lyfleysuhópnum og 7,8% í hópunum sem fékk kanaglíflozín). Munurinn á breytingu leiðréttis meðaltals fyrir HbA_{1c} í viku 26 milli kanaglíflozíns (N=77) og lyfleysu (N=80) var -0,76%, sem var klínískt mikilvægur og tölfræðilega marktækur (95% CI -1,25; -0,27; p=0,002).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf 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 hámarksplasmaþétti (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. Lyfjahvörf 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 kanaglífólózins er u.þ.b. 65%. Fíturík fæða samhlíða gjöf kanaglífólózins hafði engin áhrif á lyfjahvörf kanaglífólózins, 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 kanaglífólózins við jafnvægi var 83,5 lítrar eftir staka innrennslisgjöf í bláæð hjá heilbrigðum einstaklingum, sem bendir til mikillar dreifingar í vefi. Kanaglífólózín er í miklum mæli bundið próteinum í plasma (99%), aðallega albúmíni. Próteinbinding er óháð plasmabéttni kanaglífólózins. Ekki er merkjanleg breyting á próteinbindingu í plasma hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

Umbrot

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

Í *in vitro* rannsóknum hamlaði kanaglífólózín 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 [¹⁴C] kanaglífólózíni hjá heilbrigðum einstaklingum, 41,5%, 7,0% og 3,2% af gefnum geislamerktum skammti fannst í hægðum sem kanaglífólózín, hydroxylerað umbrotsefni og *O*-glucuroníð umbrotsefni, í sömu röð. Lifrarþarmahringrás kanaglífólózins 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 kanaglífólózín í þvagi. Nýrnaúthreinsun 100 mg og 300 mg skammta af kanaglífólózíni var á bilinu 1,30 ml/mín. til 1,55 ml/mín.

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

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahvörf kanaglífólózins 200 mg voru metin í einskammta opinni rannsókn og mat lagt á fullorðna sjúklinga með mismikla skerðingu á nýrnastarfsemi (flokkað samkvæmt CrCl byggt á Cockcroft-Gault jöfnunni) borið saman við heilbrigða einstaklinga. Í rannsókninni voru 8 fullorðnir einstaklingar með eðlilega nýrnastarfsemi (CrCl ≥ 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 kanaglífólózín 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.

Skert lifrarstarfsemi

Miðað við fullorðna 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 klíniska þýðingu. Engin klínísk reynsla er varðandi sjúklinga með Child-Pugh flokk C (verulega) skert lifrarstarfsemi.

Aldraðir

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

Börn

Upplýsingum um lyfjahvörf og lyfhrif var safnað saman úr 1. og 3. stigs rannsóknum á kanaglíflozíni hjá börnum 10 ára og eldri með sykursýki af tegund 2. Gjöf kanaglíflozíns 100 mg og 300 mg til inntöku leiddi til sambærilegrar svörunar og hefur komið fram hjá fullorðnum sjúklingum. Lyfjafræðileg líkön benda til að útsetning hjá börnum með lága líkamsþyngd (vega <50 kg) eftir gjöf 300 mg einu sinni á sólarhring gæti farið yfir þá útsetningu sem næst hjá fullorðnum með sama skammti (sjá einnig kafla 4.2 og 4.4).

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 erfðaeefni.

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 hærri 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 metformini sem var greinilegri en fyrir metformin eitt og sér við útsetningu fyrir kanaglíflozíni 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 kanaglíflozín, sem var gefið kvenrottum frá 6. degi þungunar til 20. dags mjólkurgjafar, til lækkunar á líkamsþyngd hjá karl- og kvenafkvæmum við skammta sem höfðu eiturvekun hjá móður > 30 mg/kg/sólarhring (útsetning $\geq$ 5,9-föld útsetning fyrir kanaglíflozín hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt). Eiturvekun hjá móður var bundin við minnkaða líkamsþyngdaraukningu.

Rannsókn á ungum rottum sem fengu kanaglíflozín frá 21. 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 0,5-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 kanaglíflozíns þar sem starfrænn þroski nýrna hjá rottum heldur áfram í 6 vikur eftir fæðingu.

Kanaglíflozín jók ekki tíðni æxla hjá karl- og kvenmúsum í tveggja ára rannsókn með skömmum sem voru 10, 30 og 100 mg/kg. Stærsti skammturinn 100 mg/kg leiddi til u.þ.b. 14-falds klíníks 300 mg skammts, byggt á AUC útsetningu. Kanaglíflozín 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 kanaglíflozín skammturinn (100 mg/kg) hjá karl- og kvenrottum jók tíðni krómfiklaæxlis og æxlis í nýrnapiplum. Byggt á AUC útsetningu, eru mörk um engin merkjanleg áhrif (NOEL) 30 mg/kg/sólarhring fyrir krómfiklaæxli 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 krómfiklaæxli séu sértæk fyrir rottur. Æxli í nýrnapiplum og krómfiklaæxli af völdum kanaglíflozíns hjá rottum virðist vera vegna vanfrásogs karbóhýdrata sem afleiðing hömlunar kanaglíflozíns á SGLT1 í þörmum hjá rottum. Klínískar rannsóknir á verkunarhætti hafa ekki sýnt fram á vanfrásog karbóhýdrata hjá mönnum við skammta kanaglíflozíns 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 óörvuðu gulbúshormóni hjá karlkyns sjúklingum sem fengu meðferð með kanaglíflozíni.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósi
Örkristallaður sellulósi (E460[i])
Hydroxýprópýlsellulósi (E463)
Natríumcroscarmellósi (E468)
Magnesíumsterat (E572)

Filmuhúð

Invokana 100 mg filmuhúðaðar töflur

Polyvinylalkóhól (E1203)
Títandíoxíð (E171)
Macrogól/PEG 3350 (E1521)
Talkúm (E553b)
Gult járnoxíð (E172)

Invokana 300 mg filmuhúðaðar töflur

Polyvinylalkóhól (E1203)
Títandíoxíð (E171)
Macrogól/PEG 3350 (E1521)
Talkúm (E553b)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 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 stakskammtapynna.
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

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Invokana 100 mg filmuhúðaðar töflur

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

Invokana 300 mg filmuhúðaðar töflur

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. nóvember 2013
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 26. júlí 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

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)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

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.

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

3. HJÁLPAREFNI

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. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

invokana 100 mg
invokana 300 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

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

1. HEITI LYFS

Invokana 100 mg töflur
Invokana 300 mg töflur
kanaglíflozín

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

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 lækinn, 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. Þakkingar 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.

Invokana er notað:

- til meðferðar hjá fullorðnum og börnum 10 ára og eldri með sykursýki af tegund 2.

Lyfið eykur magn sykurs sem er fjarlægð úr líkamanum með þvagi. Þetta dregur úr sykri í blóði og getur hjálpað við að fyrirbyggja hjartasjúkdóm hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Það hjálpar einnig við að hægja á versnun á nýrnastarfsemi hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 með verkunarhætti sem er umfram það að minnka glúkósa 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 kanaglíflozín eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

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

- varðandi hvað sé hægt að gera til að koma í veg fyrir vökvaskort (sjá merki um ofþornun í kafla 4)
- ef þú ert með sykursýki af tegund 1 af því að ekki á að nota Invokana við þeim sjúkdómi.
- 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 tala við lækinn eða fara á næsta sjúkrahús. Þetta geta verið einkenni ketónblóðsýringar vegna sykursýki – mjög sjaldgæft en alvarlegt vandamál, stundum lífshættulegt, 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 að fara í stóra skurðaðgerð eða aðgerð sem krefst langvarandi föstu skaltu spyrja lækinn hvort þú þurfir að hætta meðferð með Invokana og hvenær þú megir hefja meðferð á ný.
- 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 nýrnavandamál eða ert í skilun.
- ef þú ert með verulegt lifrарvandamál.
- 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 þú hefur gengist undir aflimun neðri útlíms.
- mikilvægt er að skoða fætuna reglulega og fylgja öðrum ráðleggingum heilbrigðisstarfsmanna um fótaumhirðu og fullnægjandi vökvainntöku. Þú skalt tafarlaust hafa samband við lækinn ef þú tekur eftir sárum eða blettum eða ef þú finnur fyrir eymslum eða verkjum í fótum. Nokkrar rannsóknir benda til að notkun kanagliflózíns geti stuðlað að hættu á aflimun neðri útlíms (aðallega táar og hluta fótar frá tām að hæl).
- hafðu tafarlaust samband við lækni ef þú finnur fyrir einkennum svo sem verkjum, eymslum, roða eða bólgu við kynfæri eða á svæðinu milli kynfæra og endaparms ásamt hita eða almennum lasleika. Þetta gætu verið einkenni mjög sjaldgæfrar en alvarlegrar eða jafnvel lífshættulegrar sýkingar sem kallast drepmyndandi fellsbólga í spöng eða Fourniers drep, sem eyðileggur vefinn undir húðinni. Drepmyndandi fellsbólgu verður að meðhöndla tafarlaust.
- ef þú ert með merki um sveppasýkingu í kynfærum, svo sem ertingu, kláða, óvenjulega útferð eða lykt.
- ef þú ert með alvarlega sýkingu í nýrum eða þvagfærum ásamt hita. Læknirinn gæti sagt þér að hætta töku Invokana þangað til þér hefur batnað.

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

Nota má Invokana hjá börnum 10 ára og eldri. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun hjá börnum yngri en 10 ára. Invokana er ekki ráðlagt hjá börnum yngri en 10 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Invokana

Látið lækinn 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 lækinn vita ef eitthvert eftirtalinna lyfja er tekið:

- önnur sykursýkislyf - annaðhvort insúlín eða sulphonylurealyf (t.d. glimepiríð eða glipizíð) – lækinn 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 vökvalosunar úr líkamanum eru talin upp í kafla 4.
- jóhannesarjurt (náttúrulyf við þunglyndi)
- carbamazepín, phenytoín eða phenobarbítal (lyf notuð til þess að hafa stjórn á flogum)
- lítíum (lyf notað til meðferðar við geðhvarfasýki)
- efavirenz og ritonavír (lyf við HIV sýkingu)
- rifampicín (sýklalyf notað við berklum)
- cholestyramín (lyf notað til þess að lækka kólesteról í blóði). Sjá kafla 3 „Notkun lyfsins“.
- digoxín eða digitoxín (lyf við ákveðnum hjartavandamálum). Athuga þarf magn digoxíns eða digitoxíns í blóði ef þessi lyf eru notuð samhliða Invokana.
- dabíгатran (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 lækinn 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, fólvi, skapbreytingar og kvíða- eða ringlunartilfinning. Þetta getur haft áhrif á hæfni til aksturs, hæfni til að hjóla og nota tæki og vélar. Láttu lækinn vita eins fljótt og hægt er ef þú færð einhver einkenni lágs blóðsykurs.

Invokana inniheldur laktósa (mjólkursykur)

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

Invokana inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Invokana

Notið lyfið alltaf eins og lækinn 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. Læknirinn ákveður hvort auka eigi skammtinn í 300 mg.
- Læknirinn getur takmarkað skammtinn við 100 mg ef þú ert með nýrnavandamál.
- Læknirinn ávísar þeim styrkleika sem er réttur fyrir þig.

Notkun lyfsins

- Gleypu töfluna heila með vatni.
- 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 læknirinn hefur ávísað kanaglíflozín samhlíða einhverju gallsýrutengiefni eins og cholestyramini (lyf sem lækkar kólesteról) átt þú að taka kanaglíflozín a.m.k. 1 klst. áður eða 4 klst. til 6 klst. eftir að þú tekur gallsýrutengiefni.

Læknirinn getur ávísað Invokana ásamt öðru blóðsykurslækkandi lyfi. Munið að taka öll lyf eins og læknirinn 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

Talið tafarlaust við lækninn eða farið á næsta sjúkrahús 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 lækninn.

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 talaðu tafarlaust við lækninn eða farðu á næsta sjúkrahús ef þú ert með einhverja af eftirfarandi alvarlegu aukaverkunum:

Veruleg ofnæmisviðbrögð (mjög sjaldgæf, geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

Hugsanleg einkenni verulegra ofnæmisviðbragða geta m.a. verið:

- þroti í andliti, vörum, munni, tungu eða hálsi sem getur leitt til öndunar- eða kyngingarerfiðleika.

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):

- 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 breytt lykt af þvagi eða svita.

Þetta getur gerst óháð blóðsykursgildi. Ketónblóðsýring vegna sykursýki getur komið oftast fram eftir því sem nýrnastarfsemi fer versnandi. Læknirinn getur ákveðið að hætta meðferð með Invokana tímabundið eða fyrir fullt og allt.

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

- of mikið vökvatap (ofþornun). Þetta gerist oftast hjá öldruðum einstaklingum (75 ára og eldri), einstaklingum sem eru með nýrnavandamál 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 máttleysis- eða þreytutilfinning
- lítið eða ekkert þvagmagn
- hraður hjartsláttur.

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.

Þvagfærasýking (algengt, getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Einkenni verulegrar sýkingar í þvagfærum eru t.d.:
 - hiti og/eða kuldahrollur
 - brunatilfinning við þvaglát (þegar þú pissar)
 - verkur í baki eða síðu.

Segðu læknum strax frá því ef þú sérð blóð í þvagi, það er þó sjaldgæft.

Aðrar aukaverkanir:

Mjög algengar (geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- sveppasýking í fæðingarvegi.

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

- útbrot eða roði á getnaðarlim eða forhúð (sveppasýking)
- 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 fjöldi rauðra blóðkorna í blóði.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- útbrot eða rauð húð – þessu getur fylgt kláði og upphleyptir hnúðar, vætlandi vökvi eða blöðrur
- ofsakláði
- blóðprufur geta sýnt breytingar tengdar nýrnastarfsemi (aukið kreatínín eða þvagefni) eða aukið kalíum
- blóðprufur geta sýnt aukningu á fosfati í blóði
- beinbrot
- nýrnabilun (aðallega sem afleiðing of mikils vökvataps í líkamanum)
- aflimun neðri útlíms (aðallega táar) sérstaklega hjá þeim sem eru í mikilli hættu á hjartasjúkdómi
- forhúðarþröng – erfitt að draga aftur forhúðina umhverfis fremsta hluta getnaðarlimsins
- húðviðbrögð eftir að hafa verið í sól.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- drepmyndandi fellsbólga í spöng eða Fourniers drep, alvarleg mjúkvæfssýking kynfæra eða á svæðinu milli kynfæra og endaparms.

Tilkynning aukaverkana

Látid 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 frárennslislagnir 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 kanaglíflozín.
 - Hver tafla inniheldur kanaglíflozínhemihýdrat, sem jafngildir 100 mg eða 300 mg af kanaglíflozín.

- Önnur innihaldsefni eru:
 - töflukjarni: laktósi (sjá kafla 2 „Invokana inniheldur laktósa“), örkristallaður sellulósi (E460[i]), hydroxýprópýlsellulósi (E463), natríumcroscarmellósi (E468) og magnesíumsterat (E572).
 - filmuhúð: polyvinylalkóhól (E1203), titándíoxíð (E171), macrogól/PEG 3350 (E1521) og talkúm (E553b). 100 mg taflan inniheldur einnig gult járnóxíð (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 stakskammtapynnum. 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

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Berlin-Chemie AG
Tel: +49 (0)30 6707-0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

A. Menarini Pharmaceuticals Ireland Ltd
Tel: +353 1 284 6744
medinfo@menarini.ie

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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 <https://www.ema.europa.eu>.