

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Invokana 100 mg tabletki powlekane
Invokana 300 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Invokana 100 mg tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 100 mg kanagliflozyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletkę zawiera 39,2 mg laktozy.

Invokana 300 mg tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 300 mg kanagliflozyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletkę zawiera 117,78 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana (tabletkę).

Invokana 100 mg tabletki powlekane

Powlekana tabletkę w kształcie kapsułki, koloru żółtego, długości około 11 mm, o natychmiastowym uwalnianiu z napisem "CFZ" po jednej stronie i "100" po drugiej.

Invokana 300 mg tabletki powlekane

Powlekana tabletkę w kształcie kapsułki, koloru białego, długości około 17 mm, o natychmiastowym uwalnianiu z napisem "CFZ" po jednej stronie i "300" po drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Invokana jest wskazany do stosowania u dorosłych w wieku od 18 lat z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii jako:

Monoterapia

Gdy sama dieta i ćwiczenia nie zapewniają właściwej kontroli glikemii u pacjentów, u których nie można zastosować metforminy z powodu braku tolerancji lub przeciwwskazań.

Leczenie skojarzone

Terapia skojarzona z innymi produktami leczniczymi zmniejszającymi glikemię w tym insuliną, gdy razem z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają właściwej kontroli glikemii (dostępne dane dotyczące różnych terapii skojarzonych patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa kanagliflozyny to 100 mg podawana raz na dobę. U pacjentów tolerujących dawkę 100 mg kanagliflozyny podawaną raz na dobę, którzy mają eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² lub CrCl ≥ 60 ml/min i wymagają lepszej kontroli glikemii można zwiększyć dawkę do 300 mg doustnie raz na dobę (patrz poniżej oraz punkt 4.4).

Należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki u pacjentów w wieku ≥ 75 lat, pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego, lub u innych pacjentów u których zwiększenie diurezy przez kanagliflozynę może stanowić ryzyko (patrz punkt 4.4). U pacjentów wykazujących nadmierną utratę płynów zaleca się skorygowanie tego stanu przed rozpoczęciem stosowania kanagliflozyny (patrz punkt 4.4).

Gdy kanagliflozyna jest stosowana w terapii skojarzonej z insuliną lub produktem pobudzającym wydzielanie insuliny (sekretagogiem insuliny), np. sulfonilomocznik, należy rozważyć mniejszą dawkę insuliny lub sekretagoga insuliny w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Należy brać pod uwagę czynność nerek i ryzyko nadmiernej utraty płynów (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z eGFR od 60 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² lub CrCl od 60 ml/min do < 90 ml/min nie jest konieczne dostosowywanie dawki.

Nie należy rozpoczynać podawania kanagliflozyny u pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1,73 m² lub CrCl < 60 ml/min. U pacjentów tolerujących kanagliflozynę, u których eGFR utrzymuje się trwale poniżej 60 ml/min/1,73 m² lub CrCl poniżej 60 ml/min, należy dostosować i utrzymywać dawkę 100 mg kanagliflozyny raz na dobę. Należy przerwać podawanie kanagliflozyny, gdy eGFR wynosi trwale poniżej 45 ml/min/1,73 m² lub CrCl trwale poniżej 45 ml/min (patrz punkty 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

Kanagliflozyny nie należy również stosować u pacjentów z końcową niewydolnością nerek (ang. *end stage renal disease*, ESRD) ani u pacjentów dializowanych, gdyż nie oczekuje się by produkt był skuteczny w tych populacjach (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest wymagana modyfikacja dawkowania u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Kanagliflozyny nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i nie jest zalecana do stosowania u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności kanagliflozyny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne

Produkt Invokana należy przyjmować doustnie raz na dobę, najlepiej przed pierwszym posiłkiem dnia. Tabletki należy połykać w całości.

W razie pominięcia dawki, należy ją przyjąć natychmiast gdy pacjent sobie o tym przypomni, jednakże nie należy przyjmować dwóch dawek w tym samym dniu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Nie badano produktu Invokana u pacjentów z cukrzycą typu 1 i dlatego nie zaleca się go do stosowania u tych pacjentów.

Produktu Invokana nie należy stosować w leczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej, ze względu na brak skuteczności w tym stanie.

Zaburzenia czynności nerek

Skuteczność kanagliflozyny zależy od czynności nerek i skuteczność jest zmniejszona u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek oraz prawdopodobnie brak skuteczności u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ lub $CrCl < 60 \text{ ml/min}$, w szczególności stosujących dawkę 300 mg, stwierdzano zwiększoną częstość działań niepożądanych związanych z nadmierną utratą płynów (np. zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie). Ponadto u tych pacjentów zgłaszano więcej przypadków zwiększonego stężenia potasu i kreatyniny w osoczu i azotu mocznikowego we krwi (ang. blood urea nitrogen, BUN) (patrz punkt 4.8).

Dlatego dawka kanagliflozyny musi być ograniczona do 100 mg raz na dobę u pacjentów z $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ lub $CrCl < 60 \text{ ml/min}$ i nie należy stosować kanagliflozyny u pacjentów z $eGFR < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ lub $CrCl < 45 \text{ ml/min}$ (patrz punkt 4.2). Kanagliflozyny nie badano u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ lub $CrCl < 30 \text{ ml/min}$) ani u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek (ang. *end stage renal disease*, ESRD).

Zaleca się następującą obserwację czynności nerek:

- Przed rozpoczęciem stosowania kanagliflozyny, a następnie co najmniej raz w roku (patrz punkty 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2);
- Przed rozpoczęciem stosowania skojarzonych produktów leczniczych, które mogą osłabiać czynność nerek a następnie okresowo;
- Gdy zaburzenia czynności nerek osiągają stopień umiarkowany, co najmniej 2 do 4 razy w roku. Jeśli czynność nerek zmniejszy się trwale - $eGFR$ poniżej $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ lub $CrCl < 45 \text{ ml/min}$ należy przerwać stosowanie kanagliflozyny.

Stosowanie u pacjentów z ryzykiem działań niepożądanych związanych ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową

Ze względu na mechanizm działania, kanagliflozyna zwiększając wydalanie glukozy do moczu (UGE) indukuje diurezę osmotyczną, co może zmniejszać objętość wewnątrznaczyniową i ciśnienie krwi (patrz punkt 5.1). W kontrolowanych badaniach klinicznych kanagliflozyny, zwiększoną częstość działań niepożądanych związanych z nadmierną utratą płynów (np. zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, niedociśnienie ortostatyczne lub niedociśnienie) stwierdzano częściej podczas stosowania dawki 300 mg, a występowały one częściej w pierwszych 3 miesiącach (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi indukowane kanagliflozyną może stanowić ryzyko, takich jak pacjenci z chorobami układu sercowo-naczyniowego, pacjenci z $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, pacjenci stosujący leczenie przeciwnadciśnieniowe z niedociśnieniem w wywiadzie, pacjenci stosujący diuretyki lub pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65) (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Podczas pierwszych 6 tygodni leczenia kanagliflozyną z powodu nadmiernej utraty płynów stwierdzano zasadniczo niewielkie średnie zmniejszenie eGFR. U opisanych wyżej pacjentów bardziej narażonych na zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej stwierdzano czasami większy spadek wartości eGFR (> 30%), który następnie ulegał poprawie i niezbyt często był przyczyną przerwania leczenia kanagliflozyną (patrz punkt 4.8).

Należy doradzić pacjentom by zgłaszali objawy nadmiernej utraty płynów. Nie zaleca się stosowania kanagliflozyny u pacjentów przyjmujących diuretyki pętlowe (patrz punkt 4.5), lub z nadmierną utratą płynów, np. z powodu ostrej choroby (takiej jak choroba żołądka i jelit).

U pacjentów otrzymujących kanagliflozynę, w razie jednoczesnego wystąpienia warunków mogących prowadzić do nadmiernej utraty płynów (takich jak choroby żołądka i jelit) zaleca się dokładną obserwację wolemii (np. badanie fizykalne, pomiar ciśnienia tętniczego, badania laboratoryjne w tym testy czynnościowe nerek) i stężeń elektrolitów w osoczu. Należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania kanagliflozyny u pacjentów, u których wystąpi hipowolemia do czasu wyrównania stanu. W razie przerwania stosowania należy rozważyć częstsze monitorowanie stężenia glukozy.

Cukrzycowa kwasica ketonowa

U pacjentów leczonych inhibitorami SGLT2, w tym kanagliflozyną zgłaszano rzadkie przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. diabetic ketoacidosis - DKA), w tym przypadki zagrażające życiu i zakończone zgonem. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie wiadomo czy zastosowanie większych dawek kanagliflozyny zwiększa ryzyko DKA.

Należy uwzględnić ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej w razie wystąpienia niespecyficzných objawów, takich jak: nudności, wymioty, jadłowstręt, ból brzucha, silne pragnienie, zaburzenia oddychania, splątanie, niezwykle zmęczenie lub senność. W razie wystąpienia takich objawów należy niezwłocznie zbadać pacjentów, czy nie występuje u nich cukrzycowa kwasica ketonowa, niezależnie od stężenia glukozy we krwi.

Należy natychmiast przerwać leczenie kanagliflozyną u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem DKA.

Należy przerwać leczenie u pacjentów hospitalizowanych z powodu poważnego zabiegu chirurgicznego lub ostrej ciężkiej choroby. W obu przypadkach leczenie kanagliflozyną można wznowić po ustabilizowaniu się stanu pacjenta.

Przed rozpoczęciem leczenia kanagliflozyną należy rozważyć czynniki w wywiadzie predysponujące pacjenta do cukrzycowej kwasicy ketonowej.

Do pacjentów ze zwiększonym ryzykiem DKA zalicza się osoby z małą rezerwą czynnościową komórek beta (np. pacjenci z cukrzycą typu 2 z małym stężeniem peptydu C lub późno ujawniającą się cukrzycą autoimmunologiczną dorosłych – ang. latent autoimmune diabetes in adults – LADA lub pacjenci z zapaleniem trzustki w wywiadzie), pacjentów ze stanami prowadzącymi do ograniczenia przyjmowania pożywienia lub z ciężkim odwodnieniem, pacjentów, którym zmniejszono dawkę insuliny i pacjentów ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, zabiegu chirurgicznego lub nadużywania alkoholu. U tych pacjentów należy ostrożnie stosować inhibitory SGLT2.

Nie zaleca się wznowiania leczenia inhibitorami SGLT2 u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła DKA podczas stosowania inhibitora SGLT2, chyba że zidentyfikowano i usunięto inną wyraźną przyczynę.

Nie należy stosować kanagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 1, gdyż nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i jej skuteczności u tych pacjentów. Ograniczone dane z badań klinicznych wskazują, że DKA występuje często u pacjentów z cukrzycą typu 1 leczonych inhibitorami SGLT2.

Zwiększony poziom hematokrytu

Podczas terapii kanagliflozyną stwierdzano zwiększenie poziomu hematokrytu (patrz punkt 4.8); dlatego należy zachować ostrożność u pacjentów ze zwiększonym wyjściowo hematokrytem.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Pacjenci w podeszłym wieku mogą mieć większe ryzyko nadmiernej utraty płynów, są częściej leczeni diuretykami i mają zaburzenia czynności nerek. U pacjentów w wieku ≥ 75 lat częściej stwierdzano działania niepożądane związane z nadmierną utratą płynów (np. zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie). Ponadto u tych pacjentów raportowano większe spadki wartości eGFR (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Grzybicze zakażenia narządów płciowych

W badaniach klinicznych stwierdzano u kobiet kandydozę sromu i pochwy oraz u mężczyzn zapalenie żołądki prącia i napletka, co zgodnie wynika z zwiększonego UGE w mechanizmie hamowania kotransportera sodu i glukozy 2 (SGLT2) przez kanagliflozynę (patrz punkt 4.8). U mężczyzn i kobiet z zakażeniami grzybiczymi w wywiadzie częściej występowały zakażenia. Zapalenie żołądki prącia i napletka występowały głównie u nieobrzezanych pacjentów. W rzadkich przypadkach stwierdzano stulejkę i czasami dokonywano obrzezania. Większość zakażeń grzybiczych narządów płciowych leczono miejscowymi lekami przeciwgrzybiczymi zaleconymi przez lekarza lub samodzielnie, kontynuując jednocześnie terapię produktem Invokana.

Amputacje kończyn dolnych

W trwających, długoterminowych badaniach klinicznych kanagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 2 z chorobą sercowo-naczyniową (ang. cardiovascular disease, CVD) lub wysokim ryzykiem CVD, stwierdzono zwiększoną częstość amputacji w obrębie kończyn dolnych (szczególnie palucha) u pacjentów leczonych kanagliflozyną.

Ponieważ nie ustalono mechanizmów, nie są znane czynniki ryzyka amputacji oprócz ogólnych czynników ryzyka. Jednakże jako środki ostrożności należy rozważyć dokładną obserwację pacjentów z wysokim ryzykiem amputacji i informowanie pacjentów jak ważna jest codzienna profilaktyczna pielęgnacja stóp i utrzymywanie odpowiedniego nawodnienia. Należy rozważyć również przerwanie leczenia kanagliflozyną u pacjentów, u których wystąpią zdarzenia poprzedzające amputację, takie jak owrzodzenie skóry kończyny dolnej, zakażenie, zapalenie szpiku kostnego i kości lub martwica.

Niewydolność serca

Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące pacjentów z niewydolnością serca stopnia III wg New York Heart Association (NYHA) oraz brak danych z badań klinicznych dotyczących pacjentów z niewydolnością serca stopnia IV wg NYHA stosujących kanagliflozynę.

Badania laboratoryjne moczu

Pacjenci przyjmujący kanagliflozynę mają pozytywne wyniki testu na obecność glukozy w moczu, co wynika z jego mechanizmu działania.

Nietolerancja laktozy

Tabletki zawierają laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Diuretyki

Kanagliflozyna może nasilać działanie diuretyków i zwiększać ryzyko odwodnienia i niedociśnienia (patrz punkt 4.4).

Insulina i sekretagogi insuliny

Insulina i sekretagogi insuliny, takie jak sulfonilomocznik mogą powodować hipoglikemię.

Dlatego by zmniejszyć ryzyko hipoglikemii może być konieczne stosowanie mniejszych dawek insuliny lub sekretagógów insuliny w skojarzeniu z kanagliflozyną (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na kanagliflozynę

Kanagliflozyna jest głównie metabolizowana z udziałem UDP glukuronozylotransferazy 1A9 (UGT1A9) i 2B4 (UGT2B4) w reakcji sprzęgania z kwasem glukuronowym. Kanagliflozyna jest transportowana przez glikoproteinę-P (P-gp) i BCRP (ang. *Breast Cancer Resistance Protein*).

Induktory enzymów (takie jak ziele dziurawca zwyczajnego - *Hypericum perforatum*, ryfampicyna, barbiturany, fenytoina, karbamazepina, rytonawir, efawirenz) mogą zmniejszać ekspozycję kanagliflozyny. Po jednoczesnym podaniu kanagliflozyny z ryfampicyną (induktorem różnych czynnych transporterów i enzymów metabolizujących leki), stwierdzono zmniejszenie o 51% i 28% odpowiednio ekspozycji układowej na kanagliflozynę (AUC) i stężenia maksymalnego (C_{max}). Te spadki ekspozycji na kanagliflozynę mogą przyczyniać się do zmniejszenia skuteczności.

Jeśli konieczne jest jednoczesne podawanie induktorów enzymów UGT i białek transportowych w skojarzeniu z kanagliflozyną wskazane jest monitorowanie kontroli glikemii by ocenić odpowiedź na kanagliflozynę. Jeśli konieczne jest jednoczesne podawanie induktorów enzymów UGT w skojarzeniu z kanagliflozyną, można rozważyć zwiększenie dawki do 300 mg raz na dobę jeśli stosujący aktualnie kanagliflozynę w dawce 100 mg raz na dobę, mają $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73 m² lub $CrCl \geq 60$ ml/min i wymagają dodatkowej kontroli glikemii. Należy rozważyć zastosowanie dodatkowej terapii zmniejszającej glikemię u pacjentów z $eGFR$ 45 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m² lub $CrCl$ 45 ml/min do < 60 ml/min stosujących kanagliflozynę w dawce 100 mg, którzy otrzymują jednocześnie induktory enzymu UGT i wymagają dodatkowej kontroli glikemii, (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Cholestyramina może potencjalnie zmniejszać ekspozycję na kanagliflozynę. Kanagliflozynę należy podawać co najmniej 1 godzinę przed lub 4-6 godzin po podaniu środków wiążących kwasy żółciowe, by zminimalizować możliwy wpływ na ich wchłanianie.

Badania interakcji kanagliflozyny wykazały, że farmakokinetyka kanagliflozyny nie zmienia się pod wpływem metforminy, hydrochlorotiazidu, doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiol i lewonorgestrel), cyklosporyny i (lub) probenecydu.

Wpływ kanagliflozyny na inne produkty lecznicze

Digoksyna

Skojarzenie kanagliflozyny w dawce 300 mg raz na dobę przez 7 dni z pojedynczą dawką 0,5 mg digoksyny, a następnie podawaną w dawce 0,25 mg na dobę przez 6 dni skutkowało 20% zwiększeniem AUC i 36% zwiększeniem C_{max} digoksyny, prawdopodobnie wskutek hamowania P-gp. W warunkach *in vitro* stwierdzono, że kanagliflozyna hamuje P-gp. Należy odpowiednio monitorować pacjentów otrzymujących digoksynę lub inne glikozydy nasercowe (np. digitoksyna).

Dabigatran

Nie badano wpływu podawania kanagliflozyny (słabego inhibitora P-gp) na eteksylat dabigatranu (substratu P-gp). Gdy dabigatran podawany jest w skojarzeniu z kanagliflozyną, należy obserwować pacjentów (czy nie występują u nich krwawienia lub anemia), gdyż stężenie dabigatranu może zwiększać się w obecności kanagliflozyny.

Symwastatyna

Skojarzenie kanagliflozyny w dawce 300 mg raz na dobę przez 6 dni z pojedynczą dawką 40 mg symwastatyny (substrat CYP3A4) skutkowało 12% zwiększeniem AUC i 9% zwiększeniem C_{max} symwastatyny oraz 18% zwiększeniem AUC i 26% zwiększeniem C_{max} kwasu symwastatyny. Zwiększenie ekspozycji na symwastatynę i kwas symwastatyny nie uważa się za klinicznie istotne.

Nie można wykluczyć hamowania BCRP przez kanagliflozynę na poziomie jelitowym i może zwiększyć się ekspozycja na produkty lecznicze transportowane przez BCRP, np. pewne statyny jak rosuwastatyna i niektóre przeciwnowotworowe produkty lecznicze.

Badania interakcji kanagliflozyny w stanie stacjonarnym wykazały brak znaczącego klinicznego wpływu na farmakokinetykę metforminy, doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiol i lewonorgestrel), glibenklamidu, paracetamolu, hydrochlorotiazydu lub warfaryny.

Lek/wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Test 1,5-AG

Zwiększone przez produkt Invokana wydalanie glukozy z moczem może skutkować fałszywie mniejszymi stężeniami 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG) co czyni badania 1,5-AG nieprzydatnymi w ocenie kontroli glikemii. Dlatego u pacjentów stosujących produkt Invokana nie należy wykorzystywać testu 1,5-AG w celu oceny kontroli glikemii. Dodatkowe informacje można uzyskać u producentów testów 1,5-AG.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych o zastosowaniu kanagliflozyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Nie należy stosować kanagliflozyny podczas ciąży. W razie stwierdzenia ciąży, należy przerwać leczenie kanagliflozyną.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kanagliflozyna i (lub) jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie kanagliflozyny/metabolitów do mleka, a także działania farmakologiczne u karmionego piersią potomstwa i młodych szczurów narażonych na działanie kanagliflozyny (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Kanagliflozyna nie powinna być stosowana podczas karmienia piersią.

Płodność

Nie badano wpływu kanagliflozyny na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Kanagliflozyna nie ma wpływu lub wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże należy ostrzec pacjentów o ryzyku hipoglikemii, gdy kanagliflozyna jest stosowana w terapii dodanej do insuliny lub sekretagoga insuliny, oraz o zwiększonym ryzyku działań niepożądanych związanych z nadmierną utratą płynów, takich jak zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania kanagliflozyny oceniano u 10285 pacjentów z cukrzycą typu 2, w tym u 3139 pacjentów leczonych kanagliflozyną w dawce 100 mg i 3506 pacjentów leczonych kanagliflozyną w dawce 300 mg, którzy otrzymywali produkt leczniczy w 9 podwójnie ślepych, kontrolowanych badaniach klinicznych 3 fazy.

Podstawową ocenę bezpieczeństwa i tolerancji przeprowadzono w zbiorczej analizie (n = 2313) czterech 26-tygodniowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych (monoterapia i terapia dodana z metforminą, metforminą i sulfonilomocznikiem oraz metforminą i pioglitazonem). Najczęściej zgłaszanymi podczas leczenia działaniami niepożądanymi były hipoglikemia

w skojarzeniu z insuliną lub sulfonylomocznikiem, kandydoza sromu i pochwy, zakażenie dróg moczowych oraz wielomocz lub częstomocz. Reakcjami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia u $\geq 0,5\%$ wszystkich pacjentów otrzymujących kanagliflozynę w tych badaniach klinicznych były kandydoza sromu i pochwy (0,7% kobiet) i zapalenie żołądki i (lub) napletka prącia (0,5% mężczyzn). Dokonano dodatkowych analiz bezpieczeństwa (włączając dane długoterminowe) z danych z całego programu kanagliflozyny (badania z placebo i z aktywną kontrolą) by ocenić zgłoszone działania niepożądane pod kątem identyfikacji reakcji niepożądanych (patrz tabela 1) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane przedstawione w Tabeli 1 wynikają ze zbiorczej analizy czterech 26-tygodniowych badań z kontrolą placebo (n = 2313) opisanych powyżej. Dołączono również działania niepożądane kanagliflozyny stwierdzone na całym świecie po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane wymienione poniżej sklasyfikowano zgodnie z częstością występowania oraz klasyfikacją układów i narządów (SOC). Kategorie częstości zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie można ocenić na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Lista działań niepożądanych (MedDRA) z badań z kontrolą placebo^a i po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów Częstość	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Rzadko	reakcja anafilaktyczna
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
Bardzo często	hipoglikemia w skojarzeniu z insuliną lub sulfonylomocznikiem
Niezbyt często	odwodnienie*
Rzadko	cukrzycowa kwasica ketonowa**
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Niezbyt często	zawroty głowy po zmianie pozycji ciała*, omdlenie*
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
Niezbyt często	niedociśnienie*, niedociśnienie ortostatyczne*
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Często	zaparcie, pragnienie ^b , nudności
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Niezbyt często	wysypka ^c , pokrzywka
Rzadko	obrzęk naczynioruchowy ^d
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Niezbyt często	złamania kości ^e
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	
Często	wielomocz lub częstomocz ^f , zakażenie dróg moczowych (odmiedniczkowe zapalenie nerek i posocznice moczopochodną stwierdzano po wprowadzeniu produktu do obrotu)
Niezbyt często	niewydolność nerek (głównie jako następstwo nadmiernej utraty płynów)

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Bardzo często	kandydoza sromu i pochwy** ^g
Często	zapalenie żołądki lub napletka prącia** ^h
Badania diagnostyczne	
Często	dyslipidemia ⁱ , zwiększony hematokryt** ^j
Niezbyt często	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi** ^k , zwiększenie stężenia mocznika we krwi** ^l , zwiększenie stężenia potasu we krwi** ^m , zwiększenie stężenia fosforanów we krwi ⁿ
Procedury medyczne i chirurgiczne	
Niezbyt często	Amputacje kończyn dolnych (szczególnie palucha) szczególnie u pacjentów z wysokim ryzykiem choroby serca

* Związane z nadmierną utratą płynów; patrz punkt 4.4.

** Patrz punkt 4.4.

^a Profile danych bezpieczeństwa z kluczowych indywidualnych badań (w tym badania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek; starszymi pacjentami [≥ 55 lat do ≤ 80 lat]; pacjentami ze zwiększonym ryzykiem CV) były zasadniczo spójne z działaniami niepożądanymi określonymi w tej tabeli.

^b Pragnienie obejmuje terminy: pragnienie, suchość w ustach i polidypsję.

^c Wysypka obejmuje terminy: wysypka rumieniowa, wysypka uogólniona, wysypka plamkowa, wysypka plamkowo-grudkowa, wysypka grudkowa, wysypka świądowa, wysypka krostkowa i wysypka pęcherzykowa.

^d Na podstawie doświadczenia po wprowadzeniu kanagliflozyny do obrotu.

^e Złamania kości zgłaszano odpowiednio u 0,7% i 0,6% pacjentów stosujących kanagliflozynę w dawce 100 mg i 300 mg, w porównaniu z 0,3% dla placebo. Dodatkowe informacje nt. złamań kości patrz punkt poniżej.

^f Wielomocz i częstomocz obejmuje terminy: wielomocz, częstomocz, nagła potrzeba oddawania moczu, moczenie nocne i zwiększona ilość moczu.

^g Kandydoza sromu i pochwy obejmuje terminy: kandydoza sromu i pochwy, zakażenie grzybicze sromu i pochwy, zapalenie sromu i pochwy, zakażenie pochwy, zapalenie sromu i zakażenie grzybicze narządów płciowych.

^h Zapalenie żołądki lub napletka prącia obejmuje terminy: zapalenie żołądki, zapalenie żołądki i napletka prącia, zapalenie żołądki drożdżakowe i zakażenie grzybicze narządów płciowych.

ⁱ Średnie procentowe zwiększenie z wartości wyjściowych dla odpowiednio kanagliflozyny 100 mg i 300 mg vs. placebo wyniosło odpowiednio: cholesterol całkowity 3,4% i 5,2% vs. 0,9%; HDL-cholesterol 9,4% i 10,3% vs. 4,0%; LDL-cholesterol 5,7% i 9,3% vs. 1,3%; cholesterol nie-HDL 2,2% i 4,4% vs. 0,7%; trójglicerydy 2,4% i 0,0% vs. 7,6%.

^j Średnie zmiany z wartości wyjściowych dla hematokrytu wyniosły odpowiednio 2,4% i 2,5% dla kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu do 0,0% dla placebo.

^k Średnie procentowe zmiany z wartości wyjściowych kreatyniny wyniosły odpowiednio 2,8% i 4,0% dla kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu do 1,5% dla placebo.

^l Średnie procentowe zmiany z wartości wyjściowych BUN wyniosły odpowiednio 17,1% i 18,0% dla kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu do 2,7% dla placebo.

^m Średnie procentowe zmiany z wartości wyjściowych stężenia potasu we krwi wyniosły odpowiednio 0,5% i 1,0% dla kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu do 0,6% dla placebo.

ⁿ Średnie procentowe zmiany z wartości wyjściowych stężenia fosforanów we krwi wyniosły odpowiednio 3,6% i 5,1% dla kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu do 1,5% dla placebo.

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane związane z nadmierną utratą płynów

W zbiorczej analizie czterech 26-tygodniowych badań z kontrolą placebo częstość wszystkich działań niepożądanych związanych z nadmierną utratą płynów (np. zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie, odwodnienie i omdlenia) wyniosła 1,2% przy dawce 100 mg kanagliflozyny, 1,3% przy dawce 300 mg kanagliflozyny oraz 1,1% dla placebo. Częstość działań niepożądanych podczas leczenia kanagliflozyną w dwóch badaniach z aktywną kontrolą była podobna do komparatorów.

W specjalnym badaniu pod kątem sercowo-naczyniowym, w którym pacjenci byli zasadniczo starsi z większym odsetkiem powikłań cukrzycowych, częstość działań niepożądanych związanych z nadmierną utratą płynów wyniosła 2,8% przy dawce 100 mg kanagliflozyny, 4,6% przy dawce 300 mg kanagliflozyny oraz 1,9% dla placebo.

W celu oceny czynników ryzyka tych działań niepożądanych przeprowadzono większą zbiorczą analizę (n = 9439) pacjentów z ośmiu kontrolowanych badań 3 fazy obejmujących obie dawki kanagliflozyny. W tej zbiorczej analizie pacjenci stosujący diuretyki pętłowe, pacjenci z wyjściowym eGFR od 30 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m² i pacjenci w wieku ≥ 75 lat mieli zasadniczo większą częstość występowania tych działań niepożądanych. U pacjentów stosujących diuretyki pętłowe częstości wynosiły 3,2% przy dawce 100 mg kanagliflozyny i 8,8% przy dawce 300 mg kanagliflozyny w porównaniu do 4,7% w grupie kontrolnej. U pacjentów z wyjściowym eGFR od 30 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m², częstości wynosiły 4,8% przy dawce 100 mg kanagliflozyny i 8,1% przy dawce 300 mg kanagliflozyny w porównaniu do 2,6% w grupie kontrolnej. U pacjentów w wieku ≥ 75 lat częstości wynosiły 4,9% przy dawce 100 mg kanagliflozyny i 8,7% przy dawce 300 mg kanagliflozyny w porównaniu do 2,6% w grupie kontrolnej (patrz punkty 4.2 i 4.4).

W specjalnym badaniu układu sercowo-naczyniowego i większych zbiorczych analizach rezygnacje z leczenia z powodu działań niepożądanych związanych z nadmierną utratą płynów i ciężkich działań niepożądanych związanych z nadmierną utratą płynów nie były częstsze podczas leczenia kanagliflozyną.

Hipoglikemia w terapii dodanej z insuliną lub sekretagogami insuliny

Częstość hipoglikemii była mała (około 4%) w grupach terapeutycznych włączając placebo, podczas stosowania produktu w monoterapii jak i w terapii dodanej z metforminą. Gdy kanagliflozyna była dodana do leczenia insuliną, stwierdzano hipoglikemię u odpowiednio 49,3%, 48,2% i 36,8% pacjentów leczonych odpowiednio kanagliflozyną w dawce 100 mg, 300 mg i placebo, a ciężka hipoglikemia wystąpiła u odpowiednio 1,8%, 2,7% i 2,5% pacjentów otrzymujących kanagliflozynę w dawce 100 mg, 300 mg i placebo. Gdy kanagliflozyna była dodana do leczenia sulfonilomocznikiem, stwierdzano hipoglikemię u odpowiednio 4,1%, 12,5% i 5,8% pacjentów otrzymujących kanagliflozynę w dawce 100 mg, 300 mg i placebo (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Zakażenia grzybicze narządów płciowych

Kandydoza sromu i pochwy (w tym zapalenie sromu i pochwy i zakażenie grzybicze sromu i pochwy) stwierdzano u odpowiednio 10,4% i 11,4% kobiet leczonych kanagliflozyną w dawce 100 mg i 300 mg, w porównaniu z 3,2% dla placebo. Większość przypadków kandydozy sromu i pochwy wystąpiło w ciągu pierwszych czterech miesięcy leczenia kanagliflozyną. U kobiet przyjmujących kanagliflozynę, 2,3% miało więcej niż jedną infekcję. Generalnie 0,7% wszystkich kobiet odstawiło kanagliflozynę z powodu kandydozy sromu i pochwy (patrz punkt 4.4).

Drożdżakowe zapalenie żołędzi lub zapalenie żołędzi i napletka prącia zgłaszano u odpowiednio 4,2% i 3,7% mężczyzn leczonych kanagliflozyną w dawce 100 mg i 300 mg, w porównaniu do 0,6% u otrzymujących placebo. 0,9% mężczyzn otrzymujących kanagliflozynę miało więcej niż jedną infekcję. Generalnie 0,5% mężczyzn odstawiło kanagliflozynę z powodu drożdżakowego zapalenia żołędzi lub zapalenia żołędzi i napletka prącia. W rzadkich przypadkach stwierdzano stulejkę i czasami dokonywano obrzezania (patrz punkt 4.4).

Zakażenia dróg moczowych

Zakażenia dróg moczowych zgłaszano częściej podczas stosowania kanagliflozyny w dawce 100 mg i 300 mg (odpowiednio 5,9% vs 4,3%) w porównaniu z 4,0% dla placebo. Większość zakażeń było łagodnych do umiarkowanych bez zwiększenia częstości ciężkich reakcji niepożądanych. Osoby badane reagowały na standardowe leczenie jednocześnie kontynuując terapię kanagliflozyną.

Złamanie kości

W badaniu sercowo-naczyniowym u 4327 pacjentów ze znanym lub wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, częstość złamań kości wynosiła odpowiednio 1,6, 1,6 i 1,1 na 100 pacjentolat ekspozycji na kanagliflozynę w dawce 100 mg, 300 mg lub placebo. Różnice w częstości złamań wystąpiły po raz pierwszy w ciągu pierwszych 26 tygodni leczenia. W innych badaniach kanagliflozyny u pacjentów z typem 2 cukrzycy, które obejmowały ogólną populację około 5800

pacjentów z cukrzycą, nie stwierdzono różnic w częstości złamań w porównaniu z grupą kontrolną. Po 104 tygodniach leczenia, kanagliflozyna nie wpływała niekorzystnie na gęstość mineralną kości.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

W zbiorczej analizie ośmiu badań klinicznych z kontrolą placebo oraz aktywną kontrolą wykazano, że profil bezpieczeństwa u pacjentów w podeszłym wieku jest zasadniczo zgodny z młodszymi pacjentami. Pacjenci w wieku ≥ 75 lat mieli większą częstość działań niepożądanych związanych z nadmierną utratą płynów (takich jak: zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie) wynoszącą odpowiednio 4,9%, 8,7% i 2,6% dla kanagliflozyny 100 mg, 300 mg i grupy kontrolnej. Stwierdzono zmniejszenie wartości eGFR (-3,6% i -5,2%) dla odpowiednio kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu z grupą kontrolną (-3,0%) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności nerek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² lub CrCl < 60 ml/min)

Pacjenci z wyjściowym eGFR < 60 ml/min/1,73 m² lub CrCl < 60 ml/min mieli większą częstość działań niepożądanych związanych z nadmierną utratą płynów (takich jak: zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie) wynoszącą odpowiednio 4,7%, 8,1% i 1,5% dla kanagliflozyny 100 mg, 300 mg i placebo (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Całkowita częstość występowania zwiększonego stężenia potasu w osoczu była większa u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek i wynosiła odpowiednio 7,5%, 12,3% i 8,1% dla kanagliflozyny 100 mg, 300 mg i placebo. Zasadniczo zmiany były przemijające i nie wymagały szczególnego leczenia.

Zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu o 10-11% a BUN o około 12% stwierdzano przy obu dawkach kanagliflozyny. Odsetki pacjentów z większymi spadkami wartości eGFR (> 30%) kiedykolwiek podczas leczenia wynosiły odpowiednio 9,3%, 12,2% i 4,9% dla kanagliflozyny w dawce 100 mg, 300 mg i placebo. Na końcu badania 3,0% pacjentów przyjmujących kanagliflozynę w dawce 100 mg, 4,0% pacjentów przyjmujących kanagliflozynę w dawce 300 mg i 3,3% placebo miało takie zmniejszenia wartości eGFR (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

U zdrowych osób zasadniczo dobrze tolerowane były pojedyncze dawki do 1600 mg kanagliflozyny oraz u pacjentów z cukrzycą 2 typu dawki kanagliflozyny 300 mg podawane dwa razy na dobę przez 12 tygodni.

Leczenie

W razie przedawkowania celowe jest zastosowanie procedur wspomagających np. usunięcie niewchłoniętych substancji z przewodu pokarmowego, wdrożenie obserwacji klinicznej i w razie potrzeby wykonanie badań. Kanagliflozyna była usuwana w nieznacznym stopniu podczas 4-godzinnej hemodializy. Nie oczekuje się by kanagliflozyna była usuwana za pomocą dializy otrzewnowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy, inne leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi, z wyjątkiem insuliny. Kod ATC: A10BK02.

Mechanizm działania

Transporter SGLT2, ulegający ekspresji w kanalikach nerkowych, jest w głównej mierze odpowiedzialny za wchłanianie zwrotne filtrowanej glukozy ze światła kanalików. U pacjentów z cukrzycą występuje zwiększone zwrotne wchłanianie glukozy w nerkach, co może wpływać na utrzymujące się podwyższone stężenia glukozy. Kanagliflozyna jest doustnym czynnym inhibitorem SGLT2. Poprzez hamowanie SGLT2, kanagliflozyna zmniejsza reabsorpcję przefiltrowanej glukozy i zmniejsza próg nerkowy dla glukozy (RT_G) i w ten sposób zwiększa UGE, co skutkuje u pacjentów z cukrzycą typu 2 zmniejszeniem podwyższonego stężenia glukozy w tym niezależnym od insuliny mechanizmie. Zwiększenie UGE przez hamowanie SGLT2 przekłada się także na diurezę osmotyczną, z działaniem osmotycznym prowadzącym do zmniejszenia skurczowego ciśnienia krwi; zwiększenie UGE związane jest z wydatkiem kalorii i zmniejszeniem masy ciała, co wykazano w badaniach u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Działanie kanagliflozyny zwiększające UGE bezpośrednio zmniejszające glikemię jest niezależne od insuliny. W badaniach klinicznych kanagliflozyny stwierdzono poprawę wskaźnika HOMA beta-cell (model oceny homeostazy dla czynności komórek beta) oraz poprawę odpowiedzi wydzielniczej komórek beta po obciążeniu mieszanym pokarmem.

W badaniach fazy 3, podanie 300 mg kanagliflozyny przed posiłkiem skutkowało większym obniżeniem hiperglikemii poposiłkowej niż po dawce 100 mg. To działanie dawki 300 mg kanagliflozyny może częściowo wynikać z hamowania jelitowego SGLT1 (ważnego jelitowego transportera glukozy) związanego z przejściowym dużym stężeniem kanagliflozyny w świetle jelita przed wchłonięciem produktu leczniczego (kanagliflozyna jest słabym inhibitorem transportera SGLT1). Badania nie wykazały zaburzeń wchłaniania glukozy po podaniu kanagliflozyny.

Działanie farmakodynamiczne

Po doustnych, pojedynczych lub wielokrotnych dawkach kanagliflozyny obserwowano u pacjentów z cukrzycą typu 2 zależne od dawki zmniejszenie RT_G i zwiększenie UGE. W badaniach fazy 1 u pacjentów z cukrzycą typu 2, stwierdzano maksymalne zahamowanie 24-godzinne średniego RT_G przy dawce dobowej 300 mg do około 4 mmol/l do 5 mmol/l (z wartości wyjściowych RT_G wynoszących około 13 mmol/L), co wskazuje na małe ryzyko wywołania hipoglikemii polekowej. W tych badaniach fazy 1 zmniejszenie wartości RT_G prowadziło u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych zarówno dawką 100 mg i 300 mg kanagliflozyny do zwiększenia UGE w zakresie 77 g/dobę do 119 g/dobę; wartości UGE przekładają się na wydatek od 308 kcal/dobę do 476 kcal/dobę. Zmniejszenie RT_G i zwiększenie UGE utrzymywało się przez ponad 26-tygodni leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2. Zaobserwowano umiarkowane zwiększenie (zwykle < 400-500 ml) dobowej ilości moczu co po kilku dniach leczenia ulegało złagodzeniu. Wydalanie kwasu moczowego zwiększało się przemijająco pod wpływem kanagliflozyny (zwiększenie o 19% w porównaniu do wartości wyjściowych w dniu 1. a następnie złagodzenie do 6% w dniu 2. i 1% w dniu 13.). Towarzyszyło temu utrzymujące się zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w osoczu o około 20%.

W badaniu pojedynczej dawki u pacjentów z cukrzycą typu 2, leczenie dawką 300 mg przed mieszanym posiłkiem opóźniło wchłanianie jelitowe glukozy i zmniejszyło poposiłkowe stężenie glukozy w mechanizmie zarówno nerkowym jak i niernerkowym.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W sumie 10 285 pacjentów z cukrzycą typu 2 uczestniczyło w 9 podwójnie zaślepionych, kontrolowanych badaniach skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przeprowadzonych by ocenić wpływ produktu Invokana na kontrolę glikemii. Podział etniczny pacjentów: 72% rasa biała,

16% azjaci, 4% rasa czarna i 8% inne grupy. 16% pacjentów należało do rasy latynoskiej. Około 58% stanowili mężczyźni. Średni wiek pacjentów wyniósł 59,6 lat (zakres 21 lat do 96 lat); 3082 pacjentów było w wieku ≥ 65 lat a 510 pacjentów w wieku ≥ 75 lat. 58% pacjentów miało indeks masy ciała (BMI) ≥ 30 kg/m². W programie rozwoju klinicznego oceniano 1085 pacjentów z wyjściowym eGFR od 30 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m².

Badania z kontrolą placebo

Kanagliflozynę badano w monoterapii, podwójnej terapii z metforminą, podwójnej terapii z sulfonilomocznikiem, potrójnej terapii z metforminą i sulfonilomocznikiem, potrójnej terapii z metforminą i pioglitazonem oraz w terapii dodanej z insuliną (tabela 2). Stosowanie kanagliflozyny dawało klinicznie i statystycznie istotne ($p < 0,001$) w porównaniu do placebo wyniki: kontrolę glikemii, w tym HbA_{1c}, odsetek pacjentów osiągających HbA_{1c} $< 7\%$, zmianę z punktu wyjścia glikemii na czczo (FPG) oraz glikemii w 2-godziny po posiłku (PPG). Ponadto zaobserwowano zmniejszenie masy ciała i skurczowego ciśnienia krwi w porównaniu do placebo.

Tabela 2: Wyniki skuteczności z badań klinicznych z kontrolą placebo^a

Monoterapia (26 tygodni)			
	Kanagliflozyna		Placebo (N = 192)
	100 mg (N = 195)	300 mg (N = 197)	
HbA_{1c} (%)			
Wartości wyjściowe (średnia)	8,06	8,01	7,97
Zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-0,77	-1,03	0,14
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-0,91 ^b (-1,09; -0,73)	-1,16 ^b (-1,34; -0,98)	N/A ^c
Pacjenci (%) osiągający HbA_{1c} $< 7\%$	44,5 ^b	62,4 ^b	20,6
Masa ciała			
Wyjściowa (średnia) w kg	85,9	86,9	87,5
% zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-2,8	-3,9	-0,6
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-2,2 ^b (-2,9; -1,6)	-3,3 ^b (-4,0; -2,6)	N/A ^c
Podwójna terapia z metforminą (26 tygodni)			
	Kanagliflozyna + metformina		Placebo + metformina (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA_{1c} (%)			
Wartości wyjściowe (średnia)	7,94	7,95	7,96
Zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-0,79	-0,94	-0,17
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
Pacjenci (%) osiągający HbA_{1c} $< 7\%$	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Masa ciała			
Wyjściowa (średnia) w kg	88,7	85,4	86,7
% zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-3,7	-4,2	-1,2
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Potrójna terapia z metforminą i sulfonilomocznikiem (26 tygodni)			
	Kanagliflozyna + metformina i sulfonilomocznik		Placebo + metformina i sulfonilomocznik (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	

HbA_{1c} (%)			
Wartości wyjściowe (średnia)	8,13	8,13	8,12
Zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-0,85	-1,06	-0,13
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
Pacjenci (%) osiągający HbA_{1c} < 7%	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Masa ciała			
Wyjściowa (średnia) w kg	93,5	93,5	90,8
% zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-2,1	-2,6	-0,7
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Terapia dodana z insuliną^d (18 tygodni)			
	Kanagliflozyna + insulina		Placebo + insulina (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Wartości wyjściowe (średnia)	8,33	8,27	8,20
Zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-0,63	-0,72	0,01
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (97,5% CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
Pacjenci (%) osiągający HbA_{1c} < 7%	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Masa ciała			
Wyjściowa (średnia) w kg	96,9	96,7	97,7
% zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-1,8	-2,3	0,1
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (97,5% CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

^a Populacja z zamiarem leczenia (ang. Intent-to-treat, ITT) z zastosowaniem ostatniej obserwacji w badaniu przed glikemicznym leczeniem ratunkowym.

^b $p < 0,001$ w porównaniu do placebo.

^c Nie dotyczy.

^d Kanagliflozyna w terapii dodanej z insuliną (z lub bez innych produktów leczniczych zmniejszających glikemię).

Poza powyższymi badaniami, wyniki skuteczności glikemicznej stwierdzone w 18-tygodniowym podrzędnym badaniu podwójnej terapii z sulfonilomocznikiem i 26-tygodniowym badaniu potrójnej terapii z metforminą i pioglitazonem były zasadniczo porównywalne z wynikami innych badań.

Badania z aktywną kontrolą

Kanagliflozynę porównano z glimepirydem w podwójnej terapii z metforminą oraz porównano z sitagliptyną w potrójnej terapii z metforminą i sulfonilomocznikiem (tabela 3).

Stosowanie kanagliflozyny w dawce 100 mg w podwójnej terapii z metforminą skutkowało podobnym zmniejszeniem HbA_{1c} z punktu wyjścia a dawka 300 mg skutkowała większymi ($p < 0,05$) redukcjami HbA_{1c} w porównaniu z glimepirydem, wykazując tym samym, że ma ona nie mniejszą skuteczność (non-inferiority). Mniejszy odsetek pacjentów leczonych kanagliflozyną w dawce 100 mg (5,6%) i kanagliflozyną w dawce 300 mg (4,9%) doświadczył co najmniej jednego zdarzenia hipoglikemii w ciągu 52 tygodni leczenia w porównaniu z grupą leczoną glimepirydem (34,2%). W badaniu porównującym kanagliflozynę w dawce 300 mg z sitagliptyną 100 mg w potrójnej terapii z metforminą i sulfonilomocznikiem, zastosowanie kanagliflozyny skutkowało nie gorszą ($p < 0,05$) i lepszą ($p < 0,05$) redukcją HbA_{1c} w porównaniu do sitagliptyny. Częstość hipoglikemii podczas stosowania kanagliflozyny w dawce 300 mg i sitagliptyny 100 mg wyniosła odpowiednio 40,7% i 43,2%. Zaobserwowano także znaczące poprawy masy ciała i zmniejszenie skurczowego ciśnienia krwi w porównaniu zarówno do glimepirydu i sitagliptyny.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Invokana 100 mg tabletki powlekane
Invokana 300 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Invokana 100 mg tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 100 mg kanagliflozyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletkę zawiera 39,2 mg laktozy.

Invokana 300 mg tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 300 mg kanagliflozyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletkę zawiera 117,78 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana (tabletkę).

Invokana 100 mg tabletki powlekane

Powlekana tabletkę w kształcie kapsułki, koloru żółtego, długości około 11 mm, o natychmiastowym uwalnianiu z napisem "CFZ" po jednej stronie i "100" po drugiej.

Invokana 300 mg tabletki powlekane

Powlekana tabletkę w kształcie kapsułki, koloru białego, długości około 17 mm, o natychmiastowym uwalnianiu z napisem "CFZ" po jednej stronie i "300" po drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Invokana jest wskazany do stosowania u dorosłych w wieku od 18 lat z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii jako:

Monoterapia

Gdy sama dieta i ćwiczenia nie zapewniają właściwej kontroli glikemii u pacjentów, u których nie można zastosować metforminy z powodu braku tolerancji lub przeciwwskazań.

Leczenie skojarzone

Terapia skojarzona z innymi produktami leczniczymi zmniejszającymi glikemię w tym insuliną, gdy razem z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają właściwej kontroli glikemii (dostępne dane dotyczące różnych terapii skojarzonych patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa kanagliflozyny to 100 mg podawana raz na dobę. U pacjentów tolerujących dawkę 100 mg kanagliflozyny podawaną raz na dobę, którzy mają eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² lub CrCl ≥ 60 ml/min i wymagają lepszej kontroli glikemii można zwiększyć dawkę do 300 mg doustnie raz na dobę (patrz poniżej oraz punkt 4.4).

Należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki u pacjentów w wieku ≥ 75 lat, pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego, lub u innych pacjentów u których zwiększenie diurezy przez kanagliflozynę może stanowić ryzyko (patrz punkt 4.4). U pacjentów wykazujących nadmierną utratę płynów zaleca się skorygowanie tego stanu przed rozpoczęciem stosowania kanagliflozyny (patrz punkt 4.4).

Gdy kanagliflozyna jest stosowana w terapii skojarzonej z insuliną lub produktem pobudzającym wydzielanie insuliny (sekretagogiem insuliny), np. sulfonilomocznik, należy rozważyć mniejszą dawkę insuliny lub sekretagoga insuliny w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Należy brać pod uwagę czynność nerek i ryzyko nadmiernej utraty płynów (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z eGFR od 60 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² lub CrCl od 60 ml/min do < 90 ml/min nie jest konieczne dostosowywanie dawki.

Nie należy rozpoczynać podawania kanagliflozyny u pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1,73 m² lub CrCl < 60 ml/min. U pacjentów tolerujących kanagliflozynę, u których eGFR utrzymuje się trwale poniżej 60 ml/min/1,73 m² lub CrCl poniżej 60 ml/min, należy dostosować i utrzymywać dawkę 100 mg kanagliflozyny raz na dobę. Należy przerwać podawanie kanagliflozyny, gdy eGFR wynosi trwale poniżej 45 ml/min/1,73 m² lub CrCl trwale poniżej 45 ml/min (patrz punkty 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

Kanagliflozyny nie należy również stosować u pacjentów z końcową niewydolnością nerek (ang. *end stage renal disease*, ESRD) ani u pacjentów dializowanych, gdyż nie oczekuje się by produkt był skuteczny w tych populacjach (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest wymagana modyfikacja dawkowania u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Kanagliflozyny nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i nie jest zalecana do stosowania u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności kanagliflozyny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne

Produkt Invokana należy przyjmować doustnie raz na dobę, najlepiej przed pierwszym posiłkiem dnia. Tabletki należy połykać w całości.

W razie pominięcia dawki, należy ją przyjąć natychmiast gdy pacjent sobie o tym przypomni, jednakże nie należy przyjmować dwóch dawek w tym samym dniu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Nie badano produktu Invokana u pacjentów z cukrzycą typu 1 i dlatego nie zaleca się go do stosowania u tych pacjentów.

Produktu Invokana nie należy stosować w leczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej, ze względu na brak skuteczności w tym stanie.

Zaburzenia czynności nerek

Skuteczność kanagliflozyny zależy od czynności nerek i skuteczność jest zmniejszona u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek oraz prawdopodobnie brak skuteczności u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ lub $CrCl < 60 \text{ ml/min}$, w szczególności stosujących dawkę 300 mg, stwierdzano zwiększoną częstość działań niepożądanych związanych z nadmierną utratą płynów (np. zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie). Ponadto u tych pacjentów zgłaszano więcej przypadków zwiększonego stężenia potasu i kreatyniny w osoczu i azotu mocznikowego we krwi (ang. blood urea nitrogen, BUN) (patrz punkt 4.8).

Dlatego dawka kanagliflozyny musi być ograniczona do 100 mg raz na dobę u pacjentów z $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ lub $CrCl < 60 \text{ ml/min}$ i nie należy stosować kanagliflozyny u pacjentów z $eGFR < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ lub $CrCl < 45 \text{ ml/min}$ (patrz punkt 4.2). Kanagliflozyny nie badano u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ lub $CrCl < 30 \text{ ml/min}$) ani u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek (ang. *end stage renal disease*, ESRD).

Zaleca się następującą obserwację czynności nerek:

- Przed rozpoczęciem stosowania kanagliflozyny, a następnie co najmniej raz w roku (patrz punkty 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2);
- Przed rozpoczęciem stosowania skojarzonych produktów leczniczych, które mogą osłabiać czynność nerek a następnie okresowo;
- Gdy zaburzenia czynności nerek osiągają stopień umiarkowany, co najmniej 2 do 4 razy w roku. Jeśli czynność nerek zmniejszy się trwale - $eGFR$ poniżej $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ lub $CrCl < 45 \text{ ml/min}$ należy przerwać stosowanie kanagliflozyny.

Stosowanie u pacjentów z ryzykiem działań niepożądanych związanych ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową

Ze względu na mechanizm działania, kanagliflozyna zwiększając wydalanie glukozy do moczu (UGE) indukuje diurezę osmotyczną, co może zmniejszać objętość wewnątrznaczyniową i ciśnienie krwi (patrz punkt 5.1). W kontrolowanych badaniach klinicznych kanagliflozyny, zwiększoną częstość działań niepożądanych związanych z nadmierną utratą płynów (np. zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, niedociśnienie ortostatyczne lub niedociśnienie) stwierdzano częściej podczas stosowania dawki 300 mg, a występowały one częściej w pierwszych 3 miesiącach (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi indukowane kanagliflozyną może stanowić ryzyko, takich jak pacjenci z chorobami układu sercowo-naczyniowego, pacjenci z $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, pacjenci stosujący leczenie przeciwnadciśnieniowe z niedociśnieniem w wywiadzie, pacjenci stosujący diuretyki lub pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65) (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Podczas pierwszych 6 tygodni leczenia kanagliflozyną z powodu nadmiernej utraty płynów stwierdzano zasadniczo niewielkie średnie zmniejszenie eGFR. U opisanych wyżej pacjentów bardziej narażonych na zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej stwierdzano czasami większy spadek wartości eGFR (> 30%), który następnie ulegał poprawie i niezbyt często był przyczyną przerwania leczenia kanagliflozyną (patrz punkt 4.8).

Należy doradzić pacjentom by zgłaszali objawy nadmiernej utraty płynów. Nie zaleca się stosowania kanagliflozyny u pacjentów przyjmujących diuretyki pętlowe (patrz punkt 4.5), lub z nadmierną utratą płynów, np. z powodu ostrej choroby (takiej jak choroba żołądka i jelit).

U pacjentów otrzymujących kanagliflozynę, w razie jednoczesnego wystąpienia warunków mogących prowadzić do nadmiernej utraty płynów (takich jak choroby żołądka i jelit) zaleca się dokładną obserwację wolemii (np. badanie fizykalne, pomiar ciśnienia tętniczego, badania laboratoryjne w tym testy czynnościowe nerek) i stężeń elektrolitów w osoczu. Należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania kanagliflozyny u pacjentów, u których wystąpi hipowolemia do czasu wyrównania stanu. W razie przerwania stosowania należy rozważyć częstsze monitorowanie stężenia glukozy.

Cukrzycowa kwasica ketonowa

U pacjentów leczonych inhibitorami SGLT2, w tym kanagliflozyną zgłaszano rzadkie przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. diabetic ketoacidosis - DKA), w tym przypadki zagrażające życiu i zakończone zgonem. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie wiadomo czy zastosowanie większych dawek kanagliflozyny zwiększa ryzyko DKA.

Należy uwzględnić ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej w razie wystąpienia niespecyficzných objawów, takich jak: nudności, wymioty, jadłowstręt, ból brzucha, silne pragnienie, zaburzenia oddychania, splątanie, niezwykle zmęczenie lub senność. W razie wystąpienia takich objawów należy niezwłocznie zbadać pacjentów, czy nie występuje u nich cukrzycowa kwasica ketonowa, niezależnie od stężenia glukozy we krwi.

Należy natychmiast przerwać leczenie kanagliflozyną u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem DKA.

Należy przerwać leczenie u pacjentów hospitalizowanych z powodu poważnego zabiegu chirurgicznego lub ostrej ciężkiej choroby. W obu przypadkach leczenie kanagliflozyną można wznowić po ustabilizowaniu się stanu pacjenta.

Przed rozpoczęciem leczenia kanagliflozyną należy rozważyć czynniki w wywiadzie predysponujące pacjenta do cukrzycowej kwasicy ketonowej.

Do pacjentów ze zwiększonym ryzykiem DKA zalicza się osoby z małą rezerwą czynnościową komórek beta (np. pacjenci z cukrzycą typu 2 z małym stężeniem peptydu C lub późno ujawniającą się cukrzycą autoimmunologiczną dorosłych – ang. latent autoimmune diabetes in adults – LADA lub pacjenci z zapaleniem trzustki w wywiadzie), pacjentów ze stanami prowadzącymi do ograniczenia przyjmowania pożywienia lub z ciężkim odwodnieniem, pacjentów, którym zmniejszono dawkę insuliny i pacjentów ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, zabiegu chirurgicznego lub nadużywania alkoholu. U tych pacjentów należy ostrożnie stosować inhibitory SGLT2.

Nie zaleca się wznowiania leczenia inhibitorami SGLT2 u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła DKA podczas stosowania inhibitora SGLT2, chyba że zidentyfikowano i usunięto inną wyraźną przyczynę.

Nie należy stosować kanagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 1, gdyż nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i jej skuteczności u tych pacjentów. Ograniczone dane z badań klinicznych wskazują, że DKA występuje często u pacjentów z cukrzycą typu 1 leczonych inhibitorami SGLT2.

Zwiększony poziom hematokrytu

Podczas terapii kanagliflozyną stwierdzano zwiększenie poziomu hematokrytu (patrz punkt 4.8); dlatego należy zachować ostrożność u pacjentów ze zwiększonym wyjściowo hematokrytem.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Pacjenci w podeszłym wieku mogą mieć większe ryzyko nadmiernej utraty płynów, są częściej leczeni diuretykami i mają zaburzenia czynności nerek. U pacjentów w wieku ≥ 75 lat częściej stwierdzano działania niepożądane związane z nadmierną utratą płynów (np. zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie). Ponadto u tych pacjentów raportowano większe spadki wartości eGFR (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Grzybicze zakażenia narządów płciowych

W badaniach klinicznych stwierdzano u kobiet kandydozę sromu i pochwy oraz u mężczyzn zapalenie żołądźci prącia i napletka, co zgodnie wynika z zwiększonego UGE w mechanizmie hamowania kotransportera sodu i glukozy 2 (SGLT2) przez kanagliflozynę (patrz punkt 4.8). U mężczyzn i kobiet z zakażeniami grzybiczymi w wywiadzie częściej występowały zakażenia. Zapalenie żołądźci prącia i napletka występowały głównie u nieobrzezanych pacjentów. W rzadkich przypadkach stwierdzano stulejkę i czasami dokonywano obrzezania. Większość zakażeń grzybiczych narządów płciowych leczono miejscowymi lekami przeciwgrzybiczymi zaleconymi przez lekarza lub samodzielnie, kontynuując jednocześnie terapię produktem Invokana.

Amputacje kończyn dolnych

W trwających, długoterminowych badaniach klinicznych kanagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 2 z chorobą sercowo-naczyniową (ang. cardiovascular disease, CVD) lub wysokim ryzykiem CVD, stwierdzono zwiększoną częstość amputacji w obrębie kończyn dolnych (szczególnie palucha) u pacjentów leczonych kanagliflozyną.

Ponieważ nie ustalono mechanizmów, nie są znane czynniki ryzyka amputacji oprócz ogólnych czynników ryzyka. Jednakże jako środki ostrożności należy rozważyć dokładną obserwację pacjentów z wysokim ryzykiem amputacji i informowanie pacjentów jak ważna jest codzienna profilaktyczna pielęgnacja stóp i utrzymywanie odpowiedniego nawodnienia. Należy rozważyć również przerwanie leczenia kanagliflozyną u pacjentów, u których wystąpią zdarzenia poprzedzające amputację, takie jak owrzodzenie skóry kończyny dolnej, zakażenie, zapalenie szpiku kostnego i kości lub martwica.

Niewydolność serca

Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące pacjentów z niewydolnością serca stopnia III wg New York Heart Association (NYHA) oraz brak danych z badań klinicznych dotyczących pacjentów z niewydolnością serca stopnia IV wg NYHA stosujących kanagliflozynę.

Badania laboratoryjne moczu

Pacjenci przyjmujący kanagliflozynę mają pozytywne wyniki testu na obecność glukozy w moczu, co wynika z jego mechanizmu działania.

Nietolerancja laktozy

Tabletki zawierają laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Diuretyki

Kanagliflozyna może nasilać działanie diuretyków i zwiększać ryzyko odwodnienia i niedociśnienia (patrz punkt 4.4).

Insulina i sekretagogi insuliny

Insulina i sekretagogi insuliny, takie jak sulfonilomocznik mogą powodować hipoglikemię.

Dlatego by zmniejszyć ryzyko hipoglikemii może być konieczne stosowanie mniejszych dawek insuliny lub sekretagógów insuliny w skojarzeniu z kanagliflozyną (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na kanagliflozynę

Kanagliflozyna jest głównie metabolizowana z udziałem UDP glukuronozylotransferazy 1A9 (UGT1A9) i 2B4 (UGT2B4) w reakcji sprzęgania z kwasem glukuronowym. Kanagliflozyna jest transportowana przez glikoproteinę-P (P-gp) i BCRP (ang. *Breast Cancer Resistance Protein*).

Induktory enzymów (takie jak ziele dziurawca zwyczajnego - *Hypericum perforatum*, ryfampicyna, barbiturany, fenytoina, karbamazepina, rytonawir, efawirenz) mogą zmniejszać ekspozycję kanagliflozyny. Po jednoczesnym podaniu kanagliflozyny z ryfampicyną (induktorem różnych czynnych transporterów i enzymów metabolizujących leki), stwierdzono zmniejszenie o 51% i 28% odpowiednio ekspozycji układowej na kanagliflozynę (AUC) i stężenia maksymalnego (C_{max}). Te spadki ekspozycji na kanagliflozynę mogą przyczyniać się do zmniejszenia skuteczności.

Jeśli konieczne jest jednoczesne podawanie induktorów enzymów UGT i białek transportowych w skojarzeniu z kanagliflozyną wskazane jest monitorowanie kontroli glikemii by ocenić odpowiedź na kanagliflozynę. Jeśli konieczne jest jednoczesne podawanie induktorów enzymów UGT w skojarzeniu z kanagliflozyną, można rozważyć zwiększenie dawki do 300 mg raz na dobę jeśli stosujący aktualnie kanagliflozynę w dawce 100 mg raz na dobę, mają $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73 m² lub $CrCl \geq 60$ ml/min i wymagają dodatkowej kontroli glikemii. Należy rozważyć zastosowanie dodatkowej terapii zmniejszającej glikemię u pacjentów z $eGFR$ 45 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m² lub $CrCl$ 45 ml/min do < 60 ml/min stosujących kanagliflozynę w dawce 100 mg, którzy otrzymują jednocześnie induktory enzymu UGT i wymagają dodatkowej kontroli glikemii, (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Cholestyramina może potencjalnie zmniejszać ekspozycję na kanagliflozynę. Kanagliflozynę należy podawać co najmniej 1 godzinę przed lub 4-6 godzin po podaniu środków wiążących kwasy żółciowe, by zminimalizować możliwy wpływ na ich wchłanianie.

Badania interakcji kanagliflozyny wykazały, że farmakokinetyka kanagliflozyny nie zmienia się pod wpływem metforminy, hydrochlorotiazidu, doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiol i lewonorgestrel), cyklosporyny i (lub) probenecydu.

Wpływ kanagliflozyny na inne produkty lecznicze

Digoksyna

Skojarzenie kanagliflozyny w dawce 300 mg raz na dobę przez 7 dni z pojedynczą dawką 0,5 mg digoksyny, a następnie podawaną w dawce 0,25 mg na dobę przez 6 dni skutkowało 20% zwiększeniem AUC i 36% zwiększeniem C_{max} digoksyny, prawdopodobnie wskutek hamowania P-gp. W warunkach *in vitro* stwierdzono, że kanagliflozyna hamuje P-gp. Należy odpowiednio monitorować pacjentów otrzymujących digoksynę lub inne glikozydy nasercowe (np. digitoksyna).

Dabigatran

Nie badano wpływu podawania kanagliflozyny (słabego inhibitora P-gp) na eteksylat dabigatranu (substratu P-gp). Gdy dabigatran podawany jest w skojarzeniu z kanagliflozyną, należy obserwować pacjentów (czy nie występują u nich krwawienia lub anemia), gdyż stężenie dabigatranu może zwiększać się w obecności kanagliflozyny.

Symwastatyna

Skojarzenie kanagliflozyny w dawce 300 mg raz na dobę przez 6 dni z pojedynczą dawką 40 mg symwastatyny (substrat CYP3A4) skutkowało 12% zwiększeniem AUC i 9% zwiększeniem C_{max} symwastatyny oraz 18% zwiększeniem AUC i 26% zwiększeniem C_{max} kwasu symwastatyny. Zwiększenie ekspozycji na symwastatynę i kwas symwastatyny nie uważa się za klinicznie istotne.

Nie można wykluczyć hamowania BCRP przez kanagliflozynę na poziomie jelitowym i może zwiększyć się ekspozycja na produkty lecznicze transportowane przez BCRP, np. pewne statyny jak rosuwastatyna i niektóre przeciwnowotworowe produkty lecznicze.

Badania interakcji kanagliflozyny w stanie stacjonarnym wykazały brak znaczącego klinicznego wpływu na farmakokinetykę metforminy, doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiol i lewonorgestrel), glibenklamidu, paracetamolu, hydrochlorotiazydu lub warfaryny.

Lek/wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Test 1,5-AG

Zwiększone przez produkt Invokana wydalanie glukozy z moczem może skutkować fałszywie mniejszymi stężeniami 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG) co czyni badania 1,5-AG nieprzydatnymi w ocenie kontroli glikemii. Dlatego u pacjentów stosujących produkt Invokana nie należy wykorzystywać testu 1,5-AG w celu oceny kontroli glikemii. Dodatkowe informacje można uzyskać u producentów testów 1,5-AG.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych o zastosowaniu kanagliflozyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Nie należy stosować kanagliflozyny podczas ciąży. W razie stwierdzenia ciąży, należy przerwać leczenie kanagliflozyną.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kanagliflozyna i (lub) jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie kanagliflozyny/metabolitów do mleka, a także działania farmakologiczne u karmionego piersią potomstwa i młodych szczurów narażonych na działanie kanagliflozyny (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Kanagliflozyna nie powinna być stosowana podczas karmienia piersią.

Płodność

Nie badano wpływu kanagliflozyny na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Kanagliflozyna nie ma wpływu lub wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże należy ostrzec pacjentów o ryzyku hipoglikemii, gdy kanagliflozyna jest stosowana w terapii dodanej do insuliny lub sekretagoga insuliny, oraz o zwiększonym ryzyku działań niepożądanych związanych z nadmierną utratą płynów, takich jak zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania kanagliflozyny oceniano u 10285 pacjentów z cukrzycą typu 2, w tym u 3139 pacjentów leczonych kanagliflozyną w dawce 100 mg i 3506 pacjentów leczonych kanagliflozyną w dawce 300 mg, którzy otrzymywali produkt leczniczy w 9 podwójnie ślepych, kontrolowanych badaniach klinicznych 3 fazy.

Podstawową ocenę bezpieczeństwa i tolerancji przeprowadzono w zbiorczej analizie (n = 2313) czterech 26-tygodniowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych (monoterapia i terapia dodana z metforminą, metforminą i sulfonilomocznikiem oraz metforminą i pioglitazonem). Najczęściej zgłaszanymi podczas leczenia działaniami niepożądanymi były hipoglikemia

w skojarzeniu z insuliną lub sulfonylomocznikiem, kandydoza sromu i pochwy, zakażenie dróg moczowych oraz wielomocz lub częstomocz. Reakcjami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia u $\geq 0,5\%$ wszystkich pacjentów otrzymujących kanagliflozynę w tych badaniach klinicznych były kandydoza sromu i pochwy (0,7% kobiet) i zapalenie żołądki i (lub) napletka prącia (0,5% mężczyzn). Dokonano dodatkowych analiz bezpieczeństwa (włączając dane długoterminowe) z danych z całego programu kanagliflozyny (badania z placebo i z aktywną kontrolą) by ocenić zgłoszone działania niepożądane pod kątem identyfikacji reakcji niepożądanych (patrz tabela 1) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane przedstawione w Tabeli 1 wynikają ze zbiorczej analizy czterech 26-tygodniowych badań z kontrolą placebo (n = 2313) opisanych powyżej. Dołączono również działania niepożądane kanagliflozyny stwierdzone na całym świecie po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane wymienione poniżej sklasyfikowano zgodnie z częstością występowania oraz klasyfikacją układów i narządów (SOC). Kategorie częstości zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie można ocenić na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Lista działań niepożądanych (MedDRA) z badań z kontrolą placebo^a i po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów Częstość	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Rzadko	reakcja anafilaktyczna
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
Bardzo często	hipoglikemia w skojarzeniu z insuliną lub sulfonylomocznikiem
Niezbyt często	odwodnienie*
Rzadko	cukrzycowa kwasica ketonowa**
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Niezbyt często	zawroty głowy po zmianie pozycji ciała*, omdlenie*
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
Niezbyt często	niedociśnienie*, niedociśnienie ortostatyczne*
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Często	zaparcie, pragnienie ^b , nudności
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Niezbyt często	wysypka ^c , pokrzywka
Rzadko	obrzęk naczynioruchowy ^d
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Niezbyt często	złamania kości ^e
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	
Często	wielomocz lub częstomocz ^f , zakażenie dróg moczowych (odmiedniczkowe zapalenie nerek i posocznice moczopochodną stwierdzano po wprowadzeniu produktu do obrotu)
Niezbyt często	niewydolność nerek (głównie jako następstwo nadmiernej utraty płynów)

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Bardzo często	kandydoza sromu i pochwy** ^g
Często	zapalenie żołądki lub napletka prącia** ^h
Badania diagnostyczne	
Często	dyslipidemia ⁱ , zwiększony hematokryt** ^j
Niezbyt często	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi** ^k , zwiększenie stężenia mocznika we krwi** ^l , zwiększenie stężenia potasu we krwi** ^m , zwiększenie stężenia fosforanów we krwi ⁿ
Procedury medyczne i chirurgiczne	
Niezbyt często	Amputacje kończyn dolnych (szczególnie palucha) szczególnie u pacjentów z wysokim ryzykiem choroby serca

* Związane z nadmierną utratą płynów; patrz punkt 4.4.

** Patrz punkt 4.4.

^a Profile danych bezpieczeństwa z kluczowych indywidualnych badań (w tym badania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek; starszymi pacjentami [≥ 55 lat do ≤ 80 lat]; pacjentami ze zwiększonym ryzykiem CV) były zasadniczo spójne z działaniami niepożądanymi określonymi w tej tabeli.

^b Pragnienie obejmuje terminy: pragnienie, suchość w ustach i polidypsję.

^c Wysypka obejmuje terminy: wysypka rumieniowa, wysypka uogólniona, wysypka plamkowa, wysypka plamkowo-grudkowa, wysypka grudkowa, wysypka świądowa, wysypka krostkowa i wysypka pęcherzykowa.

^d Na podstawie doświadczenia po wprowadzeniu kanagliflozyny do obrotu.

^e Złamania kości zgłaszano odpowiednio u 0,7% i 0,6% pacjentów stosujących kanagliflozynę w dawce 100 mg i 300 mg, w porównaniu z 0,3% dla placebo. Dodatkowe informacje nt. złamań kości patrz punkt poniżej.

^f Wielomocz i częstomocz obejmuje terminy: wielomocz, częstomocz, nagła potrzeba oddawania moczu, moczenie nocne i zwiększona ilość moczu.

^g Kandydoza sromu i pochwy obejmuje terminy: kandydoza sromu i pochwy, zakażenie grzybicze sromu i pochwy, zapalenie sromu i pochwy, zakażenie pochwy, zapalenie sromu i zakażenie grzybicze narządów płciowych.

^h Zapalenie żołądki lub napletka prącia obejmuje terminy: zapalenie żołądki, zapalenie żołądki i napletka prącia, zapalenie żołądki drożdżakowe i zakażenie grzybicze narządów płciowych.

ⁱ Średnie procentowe zwiększenie z wartości wyjściowych dla odpowiednio kanagliflozyny 100 mg i 300 mg vs. placebo wyniosło odpowiednio: cholesterol całkowity 3,4% i 5,2% vs. 0,9%; HDL-cholesterol 9,4% i 10,3% vs. 4,0%; LDL-cholesterol 5,7% i 9,3% vs. 1,3%; cholesterol nie-HDL 2,2% i 4,4% vs. 0,7%; trójglicerydy 2,4% i 0,0% vs. 7,6%.

^j Średnie zmiany z wartości wyjściowych dla hematokrytu wyniosły odpowiednio 2,4% i 2,5% dla kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu do 0,0% dla placebo.

^k Średnie procentowe zmiany z wartości wyjściowych kreatyniny wyniosły odpowiednio 2,8% i 4,0% dla kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu do 1,5 % dla placebo.

^l Średnie procentowe zmiany z wartości wyjściowych BUN wyniosły odpowiednio 17,1% i 18,0% dla kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu do 2,7% dla placebo.

^m Średnie procentowe zmiany z wartości wyjściowych stężenia potasu we krwi wyniosły odpowiednio 0,5% i 1,0% dla kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu do 0,6% dla placebo.

ⁿ Średnie procentowe zmiany z wartości wyjściowych stężenia fosforanów we krwi wyniosły odpowiednio 3,6% i 5,1% dla kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu do 1,5% dla placebo.

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane związane z nadmierną utratą płynów

W zbiorczej analizie czterech 26-tygodniowych badań z kontrolą placebo częstość wszystkich działań niepożądanych związanych z nadmierną utratą płynów (np. zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie, odwodnienie i omdlenia) wyniosła 1,2% przy dawce 100 mg kanagliflozyny, 1,3% przy dawce 300 mg kanagliflozyny oraz 1,1% dla placebo. Częstość działań niepożądanych podczas leczenia kanagliflozyną w dwóch badaniach z aktywną kontrolą była podobna do komparatorów.

W specjalnym badaniu pod kątem sercowo-naczyniowym, w którym pacjenci byli zasadniczo starsi z większym odsetkiem powikłań cukrzycowych, częstość działań niepożądanych związanych z nadmierną utratą płynów wyniosła 2,8% przy dawce 100 mg kanagliflozyny, 4,6% przy dawce 300 mg kanagliflozyny oraz 1,9% dla placebo.

W celu oceny czynników ryzyka tych działań niepożądanych przeprowadzono większą zbiorczą analizę (n = 9439) pacjentów z ośmiu kontrolowanych badań 3 fazy obejmujących obie dawki kanagliflozyny. W tej zbiorczej analizie pacjenci stosujący diuretyki pętłowe, pacjenci z wyjściowym eGFR od 30 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m² i pacjenci w wieku ≥ 75 lat mieli zasadniczo większą częstość występowania tych działań niepożądanych. U pacjentów stosujących diuretyki pętłowe częstości wynosiły 3,2% przy dawce 100 mg kanagliflozyny i 8,8% przy dawce 300 mg kanagliflozyny w porównaniu do 4,7% w grupie kontrolnej. U pacjentów z wyjściowym eGFR od 30 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m², częstości wynosiły 4,8% przy dawce 100 mg kanagliflozyny i 8,1% przy dawce 300 mg kanagliflozyny w porównaniu do 2,6% w grupie kontrolnej. U pacjentów w wieku ≥ 75 lat częstości wynosiły 4,9% przy dawce 100 mg kanagliflozyny i 8,7% przy dawce 300 mg kanagliflozyny w porównaniu do 2,6% w grupie kontrolnej (patrz punkty 4.2 i 4.4).

W specjalnym badaniu układu sercowo-naczyniowego i większych zbiorczych analizach rezygnacje z leczenia z powodu działań niepożądanych związanych z nadmierną utratą płynów i ciężkich działań niepożądanych związanych z nadmierną utratą płynów nie były częstsze podczas leczenia kanagliflozyną.

Hipoglikemia w terapii dodanej z insuliną lub sekretagogami insuliny

Częstość hipoglikemii była mała (około 4%) w grupach terapeutycznych włączając placebo, podczas stosowania produktu w monoterapii jak i w terapii dodanej z metforminą. Gdy kanagliflozyna była dodana do leczenia insuliną, stwierdzano hipoglikemię u odpowiednio 49,3%, 48,2% i 36,8% pacjentów leczonych odpowiednio kanagliflozyną w dawce 100 mg, 300 mg i placebo, a ciężka hipoglikemia wystąpiła u odpowiednio 1,8%, 2,7% i 2,5% pacjentów otrzymujących kanagliflozynę w dawce 100 mg, 300 mg i placebo. Gdy kanagliflozyna była dodana do leczenia sulfonilomocznikiem, stwierdzano hipoglikemię u odpowiednio 4,1%, 12,5% i 5,8% pacjentów otrzymujących kanagliflozynę w dawce 100 mg, 300 mg i placebo (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Zakażenia grzybicze narządów płciowych

Kandydoza sromu i pochwy (w tym zapalenie sromu i pochwy i zakażenie grzybicze sromu i pochwy) stwierdzano u odpowiednio 10,4% i 11,4% kobiet leczonych kanagliflozyną w dawce 100 mg i 300 mg, w porównaniu z 3,2% dla placebo. Większość przypadków kandydozy sromu i pochwy wystąpiło w ciągu pierwszych czterech miesięcy leczenia kanagliflozyną. U kobiet przyjmujących kanagliflozynę, 2,3% miało więcej niż jedną infekcję. Generalnie 0,7% wszystkich kobiet odstawiło kanagliflozynę z powodu kandydozy sromu i pochwy (patrz punkt 4.4).

Drożdżakowe zapalenie żołędzi lub zapalenie żołędzi i napletka prącia zgłaszano u odpowiednio 4,2% i 3,7% mężczyzn leczonych kanagliflozyną w dawce 100 mg i 300 mg, w porównaniu do 0,6% u otrzymujących placebo. 0,9% mężczyzn otrzymujących kanagliflozynę miało więcej niż jedną infekcję. Generalnie 0,5% mężczyzn odstawiło kanagliflozynę z powodu drożdżakowego zapalenia żołędzi lub zapalenia żołędzi i napletka prącia. W rzadkich przypadkach stwierdzano stulejkę i czasami dokonywano obrzezania (patrz punkt 4.4).

Zakażenia dróg moczowych

Zakażenia dróg moczowych zgłaszano częściej podczas stosowania kanagliflozyny w dawce 100 mg i 300 mg (odpowiednio 5,9% vs 4,3%) w porównaniu z 4,0% dla placebo. Większość zakażeń było łagodnych do umiarkowanych bez zwiększenia częstości ciężkich reakcji niepożądanych. Osoby badane reagowały na standardowe leczenie jednocześnie kontynuując terapię kanagliflozyną.

Złamanie kości

W badaniu sercowo-naczyniowym u 4327 pacjentów ze znanym lub wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, częstość złamań kości wynosiła odpowiednio 1,6, 1,6 i 1,1 na 100 pacjentolat ekspozycji na kanagliflozynę w dawce 100 mg, 300 mg lub placebo. Różnice w częstości złamań wystąpiły po raz pierwszy w ciągu pierwszych 26 tygodni leczenia. W innych badaniach kanagliflozyny u pacjentów z typem 2 cukrzycy, które obejmowały ogólną populację około 5800

pacjentów z cukrzycą, nie stwierdzono różnic w częstości złamań w porównaniu z grupą kontrolną. Po 104 tygodniach leczenia, kanagliflozyna nie wpływała niekorzystnie na gęstość mineralną kości.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

W zbiorczej analizie ośmiu badań klinicznych z kontrolą placebo oraz aktywną kontrolą wykazano, że profil bezpieczeństwa u pacjentów w podeszłym wieku jest zasadniczo zgodny z młodszymi pacjentami. Pacjenci w wieku ≥ 75 lat mieli większą częstość działań niepożądanych związanych z nadmierną utratą płynów (takich jak: zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie) wynoszącą odpowiednio 4,9%, 8,7% i 2,6% dla kanagliflozyny 100 mg, 300 mg i grupy kontrolnej. Stwierdzono zmniejszenie wartości eGFR (-3,6% i -5,2%) dla odpowiednio kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu z grupą kontrolną (-3,0%) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności nerek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² lub CrCl < 60 ml/min)

Pacjenci z wyjściowym eGFR < 60 ml/min/1,73 m² lub CrCl < 60 ml/min mieli większą częstość działań niepożądanych związanych z nadmierną utratą płynów (takich jak: zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie) wynoszącą odpowiednio 4,7%, 8,1% i 1,5% dla kanagliflozyny 100 mg, 300 mg i placebo (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Całkowita częstość występowania zwiększonego stężenia potasu w osoczu była większa u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek i wynosiła odpowiednio 7,5%, 12,3% i 8,1% dla kanagliflozyny 100 mg, 300 mg i placebo. Zasadniczo zmiany były przemijające i nie wymagały szczególnego leczenia.

Zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu o 10-11% a BUN o około 12% stwierdzano przy obu dawkach kanagliflozyny. Odsetki pacjentów z większymi spadkami wartości eGFR (> 30%) kiedykolwiek podczas leczenia wynosiły odpowiednio 9,3%, 12,2% i 4,9% dla kanagliflozyny w dawce 100 mg, 300 mg i placebo. Na końcu badania 3,0% pacjentów przyjmujących kanagliflozynę w dawce 100 mg, 4,0% pacjentów przyjmujących kanagliflozynę w dawce 300 mg i 3,3% placebo miało takie zmniejszenia wartości eGFR (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

U zdrowych osób zasadniczo dobrze tolerowane były pojedyncze dawki do 1600 mg kanagliflozyny oraz u pacjentów z cukrzycą 2 typu dawki kanagliflozyny 300 mg podawane dwa razy na dobę przez 12 tygodni.

Leczenie

W razie przedawkowania celowe jest zastosowanie procedur wspomagających np. usunięcie niewchłoniętych substancji z przewodu pokarmowego, wdrożenie obserwacji klinicznej i w razie potrzeby wykonanie badań. Kanagliflozyna była usuwana w nieznacznym stopniu podczas 4-godzinnej hemodializy. Nie oczekuje się by kanagliflozyna była usuwana za pomocą dializy otrzewnowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy, inne leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi, z wyjątkiem insuliny. Kod ATC: A10BK02.

Mechanizm działania

Transporter SGLT2, ulegający ekspresji w kanalikach nerkowych, jest w głównej mierze odpowiedzialny za wchłanianie zwrotne filtrowanej glukozy ze światła kanalików. U pacjentów z cukrzycą występuje zwiększone zwrotne wchłanianie glukozy w nerkach, co może wpływać na utrzymujące się podwyższone stężenia glukozy. Kanagliflozyna jest doustnym czynnym inhibitorem SGLT2. Poprzez hamowanie SGLT2, kanagliflozyna zmniejsza reabsorpcję przefiltrowanej glukozy i zmniejsza próg nerkowy dla glukozy (RT_G) i w ten sposób zwiększa UGE, co skutkuje u pacjentów z cukrzycą typu 2 zmniejszeniem podwyższonego stężenia glukozy w tym niezależnym od insuliny mechanizmie. Zwiększenie UGE przez hamowanie SGLT2 przekłada się także na diurezę osmotyczną, z działaniem osmotycznym prowadzącym do zmniejszenia skurczowego ciśnienia krwi; zwiększenie UGE związane jest z wydatkiem kalorii i zmniejszeniem masy ciała, co wykazano w badaniach u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Działanie kanagliflozyny zwiększające UGE bezpośrednio zmniejszające glikemię jest niezależne od insuliny. W badaniach klinicznych kanagliflozyny stwierdzono poprawę wskaźnika HOMA beta-cell (model oceny homeostazy dla czynności komórek beta) oraz poprawę odpowiedzi wydzielniczej komórek beta po obciążeniu mieszanym pokarmem.

W badaniach fazy 3, podanie 300 mg kanagliflozyny przed posiłkiem skutkowało większym obniżeniem hiperglikemii poposiłkowej niż po dawce 100 mg. To działanie dawki 300 mg kanagliflozyny może częściowo wynikać z hamowania jelitowego SGLT1 (ważnego jelitowego transportera glukozy) związanego z przejściowym dużym stężeniem kanagliflozyny w świetle jelita przed wchłonięciem produktu leczniczego (kanagliflozyna jest słabym inhibitorem transportera SGLT1). Badania nie wykazały zaburzeń wchłaniania glukozy po podaniu kanagliflozyny.

Działanie farmakodynamiczne

Po doustnych, pojedynczych lub wielokrotnych dawkach kanagliflozyny obserwowano u pacjentów z cukrzycą typu 2 zależne od dawki zmniejszenie RT_G i zwiększenie UGE. W badaniach fazy 1 u pacjentów z cukrzycą typu 2, stwierdzano maksymalne zahamowanie 24-godzinne średniego RT_G przy dawce dobowej 300 mg do około 4 mmol/l do 5 mmol/l (z wartości wyjściowych RT_G wynoszących około 13 mmol/L), co wskazuje na małe ryzyko wywołania hipoglikemii polekowej. W tych badaniach fazy 1 zmniejszenie wartości RT_G prowadziło u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych zarówno dawką 100 mg i 300 mg kanagliflozyny do zwiększenia UGE w zakresie 77 g/dobę do 119 g/dobę; wartości UGE przekładają się na wydatek od 308 kcal/dobę do 476 kcal/dobę. Zmniejszenie RT_G i zwiększenie UGE utrzymywało się przez ponad 26-tygodni leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2. Zaobserwowano umiarkowane zwiększenie (zwykle < 400-500 ml) dobowej ilości moczu co po kilku dniach leczenia ulegało złagodzeniu. Wydalanie kwasu moczowego zwiększało się przemijająco pod wpływem kanagliflozyny (zwiększenie o 19% w porównaniu do wartości wyjściowych w dniu 1. a następnie złagodzenie do 6% w dniu 2. i 1% w dniu 13.). Towarzyszyło temu utrzymujące się zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w osoczu o około 20%.

W badaniu pojedynczej dawki u pacjentów z cukrzycą typu 2, leczenie dawką 300 mg przed mieszanym posiłkiem opóźniło wchłanianie jelitowe glukozy i zmniejszyło poposiłkowe stężenie glukozy w mechanizmie zarówno nerkowym jak i niernerkowym.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W sumie 10 285 pacjentów z cukrzycą typu 2 uczestniczyło w 9 podwójnie zaślepionych, kontrolowanych badaniach skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przeprowadzonych by ocenić wpływ produktu Invokana na kontrolę glikemii. Podział etniczny pacjentów: 72% rasa biała,

16% azjaci, 4% rasa czarna i 8% inne grupy. 16% pacjentów należało do rasy latynoskiej. Około 58% stanowili mężczyźni. Średni wiek pacjentów wyniósł 59,6 lat (zakres 21 lat do 96 lat); 3082 pacjentów było w wieku ≥ 65 lat a 510 pacjentów w wieku ≥ 75 lat. 58% pacjentów miało indeks masy ciała (BMI) ≥ 30 kg/m². W programie rozwoju klinicznego oceniano 1085 pacjentów z wyjściowym eGFR od 30 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m².

Badania z kontrolą placebo

Kanagliflozynę badano w monoterapii, podwójnej terapii z metforminą, podwójnej terapii z sulfonilomocznikiem, potrójnej terapii z metforminą i sulfonilomocznikiem, potrójnej terapii z metforminą i pioglitazonem oraz w terapii dodanej z insuliną (tabela 2). Stosowanie kanagliflozyny dawało klinicznie i statystycznie istotne ($p < 0,001$) w porównaniu do placebo wyniki: kontrolę glikemii, w tym HbA_{1c}, odsetek pacjentów osiągających HbA_{1c} $< 7\%$, zmianę z punktu wyjścia glikemii na czczo (FPG) oraz glikemii w 2-godziny po posiłku (PPG). Ponadto zaobserwowano zmniejszenie masy ciała i skurczowego ciśnienia krwi w porównaniu do placebo.

Tabela 2: Wyniki skuteczności z badań klinicznych z kontrolą placebo^a

Monoterapia (26 tygodni)			
	Kanagliflozyna		Placebo (N = 192)
	100 mg (N = 195)	300 mg (N = 197)	
HbA_{1c} (%)			
Wartości wyjściowe (średnia)	8,06	8,01	7,97
Zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-0,77	-1,03	0,14
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-0,91 ^b (-1,09; -0,73)	-1,16 ^b (-1,34; -0,98)	N/A ^c
Pacjenci (%) osiągający HbA_{1c} $< 7\%$	44,5 ^b	62,4 ^b	20,6
Masa ciała			
Wyjściowa (średnia) w kg	85,9	86,9	87,5
% zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-2,8	-3,9	-0,6
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-2,2 ^b (-2,9; -1,6)	-3,3 ^b (-4,0; -2,6)	N/A ^c
Podwójna terapia z metforminą (26 tygodni)			
	Kanagliflozyna + metformina		Placebo + metformina (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA_{1c} (%)			
Wartości wyjściowe (średnia)	7,94	7,95	7,96
Zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-0,79	-0,94	-0,17
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
Pacjenci (%) osiągający HbA_{1c} $< 7\%$	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Masa ciała			
Wyjściowa (średnia) w kg	88,7	85,4	86,7
% zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-3,7	-4,2	-1,2
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Potrójna terapia z metforminą i sulfonilomocznikiem (26 tygodni)			
	Kanagliflozyna + metformina i sulfonilomocznik		Placebo + metformina i sulfonilomocznik (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	

HbA_{1c} (%)			
Wartości wyjściowe (średnia)	8,13	8,13	8,12
Zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-0,85	-1,06	-0,13
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
Pacjenci (%) osiągający HbA_{1c} < 7%	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Masa ciała			
Wyjściowa (średnia) w kg	93,5	93,5	90,8
% zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-2,1	-2,6	-0,7
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Terapia dodana z insuliną^d (18 tygodni)			
	Kanagliflozyna + insulina		Placebo + insulina (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Wartości wyjściowe (średnia)	8,33	8,27	8,20
Zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-0,63	-0,72	0,01
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (97,5% CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
Pacjenci (%) osiągający HbA_{1c} < 7%	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Masa ciała			
Wyjściowa (średnia) w kg	96,9	96,7	97,7
% zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-1,8	-2,3	0,1
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (97,5% CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

^a Populacja z zamiarem leczenia (ang. Intent-to-treat, ITT) z zastosowaniem ostatniej obserwacji w badaniu przed glikemicznym leczeniem ratunkowym.

^b p < 0,001 w porównaniu do placebo.

^c Nie dotyczy.

^d Kanagliflozyna w terapii dodanej z insuliną (z lub bez innych produktów leczniczych zmniejszających glikemię).

Poza powyższymi badaniami, wyniki skuteczności glikemicznej stwierdzone w 18-tygodniowym podręcznym badaniu podwójnej terapii z sulfonilomocznikiem i 26-tygodniowym badaniu potrójnej terapii z metforminą i pioglitazonem były zasadniczo porównywalne z wynikami innych badań.

Badania z aktywną kontrolą

Kanagliflozynę porównano z glimepirydem w podwójnej terapii z metforminą oraz porównano z sitagliptyną w potrójnej terapii z metforminą i sulfonilomocznikiem (tabela 3).

Stosowanie kanagliflozyny w dawce 100 mg w podwójnej terapii z metforminą skutkowało podobnym zmniejszeniem HbA_{1c} z punktu wyjścia a dawka 300 mg skutkowała większymi (p < 0,05) redukcjami HbA_{1c} w porównaniu z glimepirydem, wykazując tym samym, że ma ona nie mniejszą skuteczność (non-inferiority). Mniejszy odsetek pacjentów leczonych kanagliflozyną w dawce 100 mg (5,6%) i kanagliflozyną w dawce 300 mg (4,9%) doświadczył co najmniej jednego zdarzenia hipoglikemii w ciągu 52 tygodni leczenia w porównaniu z grupą leczoną glimepirydem (34,2%). W badaniu porównującym kanagliflozynę w dawce 300 mg z sitagliptyną 100 mg w potrójnej terapii z metforminą i sulfonilomocznikiem, zastosowanie kanagliflozyny skutkowało nie gorszą (p < 0,05) i lepszą (p < 0,05) redukcją HbA_{1c} w porównaniu do sitagliptyny. Częstość hipoglikemii podczas stosowania kanagliflozyny w dawce 300 mg i sitagliptyny 100 mg wyniosła odpowiednio 40,7% i 43,2%. Zaobserwowano także znaczące poprawy masy ciała i zmniejszenie skurczowego ciśnienia krwi w porównaniu zarówno do glimepirydu i sitagliptyny.

Tabela 3: Wyniki skuteczności z badań klinicznych z aktywną kontrolą^a

Porównanie z glimepirydem w podwójnej terapii z metforminą (52 tygodnie)			
	Kanagliflozyna + metformina		Glimepiryd (miareczkowany) + metformina (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
HbA_{1c} (%)			
Wartości wyjściowe (średnia)	7,78	7,79	7,83
Zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-0,82	-0,93	-0,81
Różnica vs glimepiryd (dostosowana średnia) (95% CI)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
Pacjenci (%) osiągający HbA_{1c} < 7%	53,6	60,1	55,8
Masa ciała			
Wartości wyjściowe (średnia) w kg	86,8	86,6	86,6
% zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-4,2	-4,7	1,0
Zmiana vs glimepiryd (dostosowana średnia) (95% CI)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c
Porównanie z sitagliptyną w potrójnej terapii z metforminą i sulfonylomocznikiem (52 tygodnie)			
	Kanagliflozyna 300 mg + metformina i sulfonylomocznik (N = 377)		Sitagliptyna 100 mg + metformina i sulfonylomocznik (N = 378)
HbA_{1c} (%)			
Wartości wyjściowe (średnia)	8,12		8,13
Zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-1,03		-0,66
Różnica vs sitagliptyna (dostosowana średnia) (95% CI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)		N/A ^c
Pacjenci (%) osiągający HbA_{1c} < 7%	47,6		35,3
Masa ciała			
Wartości wyjściowe (średnia) w kg	87,6		89,6
% zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-2,5		0,3
Zmiana vs sitagliptyna (dostosowana średnia) (95% CI)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)		N/A ^c

^a Populacja z zamiarem leczenia (*ang. Intent-to-treat, ITT*) z zastosowaniem ostatniej obserwacji w badaniu przed glikemicznym leczeniem ratunkowym.

^b $p < 0,05$.

^c Nie dotyczy.

^d $p < 0,001$.

Szczególne grupy pacjentów

W trzech badaniach przeprowadzonych w szczególnych grupach pacjentów (starsi pacjenci, pacjenci z eGFR od 30 do < 50 ml/min/1,73 m² i pacjenci z dużym ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej), kanagliflozynę dodano do aktualnego stabilnego leczenia przeciwcukrzycowego (dieta, monoterapia lub terapia złożona).

Pacjenci w podeszłym wieku

W sumie 714 pacjentów w wieku ≥ 55 do ≤ 80 lat (227 pacjentów w wieku od 65 do < 75 lat i 46 pacjentów w wieku od 75 do ≤ 80 lat) z niewystarczającą kontrolą glikemii w aktualnej terapii

przeciwcukrzycowej (leki zmniejszające glikemię i (lub) dieta i ćwiczenia) uczestniczyło w podwójnie zaślepionym badaniu z kontrolą placebo trwającym ponad 26 tygodni. Statystycznie istotne ($p < 0,001$) zmiany z punktu wyjścia HbA_{1c} w porównaniu do placebo wyniosły odpowiednio -0,57% i -0,70% dla dawek 100 mg i 300 mg (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Pacjenci z eGFR od 45 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m²

W zbiorczej analizie u pacjentów (N = 721) z wyjściowym eGFR od 45 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m², zastosowanie kanagliflozyny skutkowało istotnym klinicznie zmniejszeniem HbA_{1c} w porównaniu z placebo wynoszącym -0,47% dla kanagliflozyny w dawce 100 mg i -0,52% dla kanagliflozyny w dawce 300 mg. Pacjenci z wyjściowym eGFR od 45 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m² leczeni kanagliflozyną w dawce 100 mg i 300 mg wykazywali średnią procentową poprawę wagi ciała w porównaniu z placebo wynoszącą odpowiednio -1,8% i -2,0%.

Większość pacjentów z wyjściowym eGFR od 45 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m² stosowało insulinę i (lub) sulfonilomocznik (85% [614/721]). Zgodnie z oczekiwanym zwiększeniem częstości hipoglikemii, gdy produkt niezwiązany z hipoglikemią jest dodawany do insuliny i (lub) sulfonilomocznika, zaobserwowano takie działanie po dołączeniu kanagliflozyny do terapii insuliny i (lub) sulfonilomocznika (patrz punkt 4.8).

Stężenie glukozy na czczo

W czterech badaniach z kontrolą placebo, leczenie kanagliflozyną w monoterapii lub terapii dodanej z jednym lub dwoma doustnymi produktami leczniczymi zmniejszającymi glikemię skutkowało średnią zmianą FPG z punktu wyjścia w porównaniu z placebo wynoszącą -1,2 mmol/l do -1,9 mmol/l dla kanagliflozyny w dawce 100 mg i -1,9 mmol/l do -2,4 mmol/l dla kanagliflozyny w dawce 300 mg. Te zmiany utrzymywały się przez cały okres leczenia i uzyskiwały prawie maksymalne wartości po pierwszym dniu leczenia.

Stężenie glukozy po posiłku

Kanagliflozyna w monoterapii lub terapii dodanej z jednym lub dwoma doustnymi produktami leczniczymi zmniejszającymi glikemię zmniejszała stężenie glukozy po obciążeniu (PPG) mieszanym posiłkiem z wartości wyjściowych w porównaniu z placebo o -1,5 mmol/l do -2,7 mmol/l dla dawki 100 mg i -2,1 mmol/l do -3,5 mmol/l dla dawki 300 mg. Działanie to wynikało ze zmniejszenia stężenia glukozy przed posiłkiem i zmniejszenia hiperglikemii poposiłkowej.

Masa ciała

Kanagliflozyna w dawkach 100 mg i 300 mg w monoterapii i podwójnej lub potrójnej terapii dodanej wywoływała istotne statystycznie procentowe zmniejszenie wagi ciała po 26-tygodniach w porównaniu do placebo. W dwóch badaniach z aktywną kontrolą trwających 52-tygodnie porównujących kanagliflozynę z glimepirydem i sitagliptyną, stwierdzono trwale i istotne statystycznie średnie zmniejszenie procentowe masy ciała dla kanagliflozyny w terapii dodanej z metforminą wynoszące odpowiednio -4,2% i -4,7% dla kanagliflozyny w dawce 100 mg i 300 mg, w porównaniu ze skojarzeniem glimepirydu i metforminy (1,0%) i -2,5% dla kanagliflozyny w dawce 300 mg w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem w porównaniu z sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem (0,3%).

W podgrupie pacjentów (N = 208) z badania z aktywną kontrolą terapii dwulekowej z metforminą, u których wykonano densytometrię (dual energy X-ray densitometry, DXA) i tomografię komputerową (TK) brzucha w celu oceny budowy ciała wykazano, że około dwie trzecie spadku masy ciała w wyniku leczenia kanagliflozyną nastąpiła w wyniku utraty tłuszczu trzewnego i podskórnego w podobnych proporcjach. 211 pacjentów z badania klinicznego przeprowadzonego u starszych pacjentów uczestniczyło w analizie densytometrycznej składu ciała - DXA. Wykazała ona, że około 2/3 utraty masy ciała związanej z leczeniem kanagliflozyną była w wyniku utraty masy tłuszczowej w porównaniu do placebo. Nie stwierdzono istotnych zmian gęstości kości w strefach beleczkowej i korowej.

Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe

Dokonano wcześniej zaplanowanej metaanalizy istotnych incydentów sercowo-naczyniowych wykrytych w badaniach klinicznych fazy 2 i 3 u 9632 pacjentów z cukrzycą typu 2, w tym 4327 pacjentów (44,9%) z chorobami sercowo-naczyniowymi lub z wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej, którzy uczestniczą w trwającym badaniu sercowo-naczyniowym.

Współczynnik ryzyka dla złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego (czas do incydentu zgonu sercowo-naczyniowego, udaru bez skutku śmiertelnego, zawału mięśnia sercowego bez skutku śmiertelnego i niestabilnej dławicy piersiowej wymagającej hospitalizacji) dla kanagliflozyny (obie dawki zbiorczo) w porównaniu z komparatorem aktywnym i placebo wyniósł 0,91 (95% CI: 0,68; 1,22); dlatego nie ma dowodów na zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe kanagliflozyny w porównaniu z komparatorami. Współczynniki ryzyka dla dawek 100 mg i 300 mg były podobne.

Ciśnienie krwi

W badaniach z kontrolą placebo, leczenie kanagliflozyną w dawkach 100 mg i 300 mg skutkowało średnim zmniejszeniem ciśnienia skurczowego krwi o odpowiednio -3,9 mmHg i -5,3 mmHg w porównaniu z placebo (-0,1 mmHg) i mniejszym wpływem na ciśnienie rozkurczowe krwi ze średnimi zmianami dla kanagliflozyny w dawce 100 mg i 300 mg wynoszącymi odpowiednio -2,1 mmHg i -2,5 mmHg w porównaniu z placebo (-0,3 mmHg). Nie było zauważalnego wpływu na częstość rytmu serca.

Pacjenci z wyjściową HbA_{1c} > 10 do ≤ 12%

W analizie pacjentów z wyjściowym HbA_{1c} > 10 do ≤ 12% stosujących kanagliflozynę w monoterapii stwierdzono zmniejszenie w porównaniu do wartości wyjściowych HbA_{1c} (niedostosowanych do placebo) o odpowiednio -2,13% i -2,56% dla kanagliflozyny w dawce 100 mg i 300 mg.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Invokana we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w cukrzycy typu 2 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka kanagliflozyny jest zasadniczo podobna u zdrowych osób i pacjentów z cukrzycą typu 2. Po pojedynczej doustnej dawce 100 mg i 300 mg zdrowym osobom, kanagliflozyna była szybko wchłaniana osiągając szczytowe stężenie w osoczu (mediana T_{max}) w 1 do 2 godzin po podaniu. Osoczowe C_{max} i AUC kanagliflozyny zwiększało się proporcjonalnie do dawki od 50 mg do 300 mg. Pozorny okres półtrwania (t_{1/2}) (wyrażony jako średnia ± odchylenie standardowe) wynosił odpowiednio 10,6 ± 2,13 godzin i 13,1 ± 3,28 godzin dla dawek 100 mg i 300 mg. Stan stacjonarny był osiągnięty po 4 do 5 dni dawkowania raz na dobę kanagliflozyny 100 mg do 300 mg. Kanagliflozyna nie wykazuje zależności od czasu farmakokinetyki i kumuluje się w osoczu w maksymalnie 36% po dawkach wielokrotnych 100 mg i 300 mg.

Wchłanianie

Średnia całkowita biodostępność po podaniu doustnym kanagliflozyny wynosi około 65%. Jednoczesne podanie kanagliflozyny z wysokotłuszczowym posiłkiem nie wpływało na farmakokinetykę kanagliflozyny; dlatego, kanagliflozyna może być przyjmowana w trakcie jak i między posiłkami. Jednakże, biorąc pod uwagę możliwość zmniejszania poposiłkowego zwiększenia glikemii z powodu opóźnionego wchłaniania glukozy w jelitach, zaleca się przyjmowanie kanagliflozyny przed pierwszym posiłkiem dnia (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji kanagliflozyny w stanie stacjonarnym po pojedynczej dawce dożylniej podanej zdrowym osobnikom wynosi 83,5 l, co wskazuje na znaczną dystrybucję tkankową. Kanagliflozyna wiąże się w znacznym stopniu z białkami osocza (99%), głównie z albuminami. Wiązanie z białkami nie zależy od stężenia kanagliflozyny w osoczu. Wiązanie z białkami osocza nie jest istotnie zmienione u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Metabolizm

O-glukuronidacja jest głównym szlakiem metabolicznym eliminacji kanagliflozyny, która jest głównie sprzężana z kwasem glukuronowym przy udziale UGT1A9 i UGT2B4 do dwóch nieczynnych *O*-glukuronowych metabolitów. Metabolizm kanagliflozyny u ludzi przy udziale CYP3A4 (oksydacja) jest minimalny (około 7%).

W badaniach *in vitro* kanagliflozyna w stężeniach ponadterapeutycznych nie hamowała cytochromu P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, ani nie indukowała CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4. Nie stwierdzono w warunkach *in vivo* istotnego klinicznie wpływu na CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Eliminacja

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki kanagliflozyny znakowanej radioaktywnym węglem ¹⁴C zdrowym osobom, odzyskano odpowiednio 41,5%, 7,0% i 3,2% podanej dawki w kale jako kanagliflozyna, hydroksylowany metabolit i *O*-glukuronowy metabolit. Krążenie jelitowo-wątrobowe kanagliflozyny jest nieistotne.

Około 33% podanej dawki radioaktywnej zostało wydalone z moczem, głównie jako metabolity *O*-glukuronowe (30,5%). Mniej niż 1% dawki zostało wydalone w postaci niezmienionej z moczem. Klirens nerkowy dawek 100 mg i 300 mg kanagliflozyny mieścił się w zakresie od 1,30 do 1,55 ml/min.

Kanagliflozyna jest substancją z małym klirensem, a średni klirens układowy po podaniu dożylnym wynosi u zdrowych osób około 192 ml/min.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

W otwartym badaniu z pojedynczą dawką oceniano właściwości farmakokinetyki kanagliflozyny 200 mg u osób z różnym nasileniem zaburzeń czynności nerek (klasyfikowanych wg CrCl w oparciu o równanie Cockcroft-Gault'a) w porównaniu do zdrowych osób. Badanie objęło 8 osób z prawidłową czynnością nerek (CrCl \geq 80 ml/min), 8 osób z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (CrCl od 50 do < 80 ml/min), 8 osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CrCl od 30 do < 50 ml/min) i 8 osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl < 30 ml/min) oraz 8 osób hemodializowanych z ESRD.

C_{max} kanagliflozyny zwiększało się umiarkowanie o 13%, 29% i 29% u osób odpowiednio z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek, lecz nie u osób hemodializowanych. W porównaniu do zdrowych osób, AUC kanagliflozyny w osoczu zwiększało się o około 17%, 63% i 50% u osób odpowiednio z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, lecz było podobne u osób z ESRD i zdrowych osób.

Hemodializa usuwała kanagliflozynę w nieznacznym stopniu.

Zaburzenia czynności wątroby

Po podaniu pojedynczej dawki 300 mg kanagliflozyny, średnie geometryczne wskaźniki C_{max} i AUC_{∞} kanagliflozyny w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby, wynosiły odpowiednio 107% i 110%, u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Child-Pugh) oraz 96% i 111% u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Child-Pugh).

Nie uważa się by te zmiany miały znaczenie kliniczne. Brak danych klinicznych u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Child-Pugh).

Pacjenci w podeszłym wieku (\geq 65)

Wiek nie miał istotnego klinicznego wpływu na farmakokinetykę kanagliflozyny na podstawie farmakokinetycznej analizy populacji (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).

Dzieci i młodzież

W badaniu fazy 1 oceniono właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne kanagliflozyny u dzieci i młodzieży w wieku ≥ 10 do < 18 lat z cukrzycą typu 2. Parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne były zbieżne ze stwierdzanymi u dorosłych.

Inne szczególne grupy pacjentów

Farmakogenetyka

Oba enzymy UGT1A9 i UGT2B4 podlegają polimorfizmowi genetycznemu. W zbiorczej analizie danych klinicznych, u nosicieli alleli UGT1A9*1/*3 i UGT2B4*2/*2 stwierdzono zwiększenie AUC kanagliflozyny odpowiednio o 26% i 18%. Nie przypuszcza się by to zwiększenie ekspozycji kanagliflozyny miało znaczenie kliniczne. Wpływ bycia homozygotą (UGT1A9*3/*3, częstość $< 0,1\%$) jest prawdopodobnie bardziej zaznaczony, lecz nie był on badany.

Płeć, rasa czy indeks masy ciała nie miały istotnego klinicznego wpływu na farmakokinetykę kanagliflozyny na podstawie farmakokinetycznej analizy populacji.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Kanagliflozyna nie wykazywała wpływu na płodność i wczesny rozwój płodowy u szczurów, gdy narażenie było do 19 razy większe od narażenia u ludzi, po podaniu maksymalnej zalecanej dawki (ang. *Maximum recommended human dose*, MRHD).

W badaniu rozwoju zarodkowo-płodowego u szczurów stwierdzono opóźnienia kostnienia kości śródstopia przy ekspozycjach układowych przekraczających 73 razy i 19 razy ekspozycje kliniczne po podaniu dawek 100 mg i 300 mg. Nie wiadomo czy opóźnienie kostnienia można przypisać wpływowi kanagliflozyny na homeostazę wapnia stwierdzanego u dorosłych szczurów. Opóźnienie kostnienia stwierdzano także przy jednoczesnym podawaniu kanagliflozyny i metforminy, co było bardziej widoczne niż podczas stosowania samej metforminy przy narażeniu na kanagliflozynę o 43 i 12 razy większym niż narażenie kliniczne podczas stosowania dawek 100 mg i 300 mg.

W badaniu rozwoju przed i poporodowego, kanagliflozyna podawana samicom szczurów od 6. dnia ciąży do 20. dnia laktacji powodowała zmniejszenie masy ciała potomstwa obu płci w dawkach toksycznych dla matki > 30 mg/kg/dobę (ekspozycje $\geq 5,9$ razy przekraczające ekspozycję na kanagliflozynę u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki u ludzi [MRHD]). Toksyczne działanie na matkę było ograniczone do zmniejszenia przyrostu masy ciała.

Badanie u młodych szczurów, którym podawano kanagliflozynę od dnia 1. do 90. po porodzie nie wykazało zwiększonej wrażliwości w porównaniu do działań stwierdzanych u dorosłych szczurów. Jednakże stwierdzono poszerzenie miedniczek nerkowych dla dawek nie powodujących uszkodzeń (No Observable Effect Level, NOEL), które skutkowały ekspozycjami stanowiącymi 2,4 i 0,6 krotność ekspozycji klinicznych podczas stosowania dawek odpowiednio 100 mg i 300 mg. Nie było ono całkowicie odwracalne w ciągu około 1 miesięcznego okresu. Odkryte zmiany w nerkach utrzymujące się u młodych szczurów można najprawdopodobniej przypisać niewystarczającej zdolności wydalania zwiększonych przez kanagliflozynę objętości moczu przez rozwijającą się nerkę, jako że dojrzewanie czynności nerek u szczurów trwa do 6 tygodni życia.

Kanagliflozyna nie zwiększała częstości guzów u samców i samic myszy w 2-letnim badaniu w dawkach 10, 30 i 100 mg/kg. Największa dawka 100 mg/kg stanowiła 14-krotność dawki klinicznej 300 mg na podstawie ekspozycji AUC. Kanagliflozyna zwiększała częstość guzów jąder z komórek Leydig'a u samców szczurów we wszystkich badanych dawkach (10, 30 i 100 mg/kg); najmniejsza dawka 10 mg/kg stanowi około 1,5 dawki klinicznej 300 mg na podstawie ekspozycji AUC. Większe dawki kanagliflozyny (100 mg/kg) samców i samic szczurów zwiększały częstość guzów chromochłonnych i guzów z kanalików nerkowych. Na podstawie ekspozycji AUC, dawka NOEL

wynosząca 30 mg/kg/dobę dla guzów chromochłonnych i guzów z kanalików nerkowych przekracza o około 4,5 razy ekspozycję dobowej dawki klinicznej 300 mg. Na podstawie nieklinicznych i klinicznych badań mechanistycznych guzy jąder z komórek Leydig'a, guzy z kanalików nerkowych i guzy chromochłonne uważa się za specyficzne dla szczurów. Indukowane przez kanagliflozynę guzy z kanalików nerkowych i guzy chromochłonne u szczurów są prawdopodobnie spowodowane zaburzeniami wchłaniania węglowodanów jako skutek hamowania przez kanagliflozynę jelitowego SGLT1; mechanistyczne badania kliniczne nie wykazały zaburzeń wchłaniania węglowodanów u ludzi przez kanagliflozynę w dawkach do 2-krotnie przekraczających zalecaną dawkę kliniczną. Guzy z komórek Leydig'a są związane ze zwiększeniem stężeń hormonu luteinizującego (LH), który jest znanym mechanizmem tworzenia się guzów z komórek Leydig'a u szczurów. W 12-tygodniowym badaniu klinicznym u mężczyzn otrzymujących kanagliflozynę nie dochodziło do zwiększenia stężenia niestymulowanego LH.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza bezwodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Hydroksypropylo celuloza
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Invokana 100 mg tabletki powlekane

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350
Talk
Żelaza tlenek żółty (E172)

Invokana 300 mg tabletki powlekane

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Perforowany jednostkowy blister z chlorku poliwinylu/aluminium (PVC/Alu).
Opakowania zawierające 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 i 100 x 1 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Invokana 100 mg tabletki powlekane

EU/1/13/884/001 (10 tabletek)

EU/1/13/884/002 (30 tabletek)

EU/1/13/884/003 (90 tabletek)

EU/1/13/884/004 (100 tabletek)

Invokana 300 mg tabletki powlekane

EU/1/13/884/005 (10 tabletek)

EU/1/13/884/006 (30 tabletek)

EU/1/13/884/007 (90 tabletek)

EU/1/13/884/008 (100 tabletek)

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 listopad 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.