

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

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.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletkę zawiera 39,2 mg laktozy.

Każda tabletkę zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) i uznaje się, że jest „wolna od sodu”.

Invokana 300 mg tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 300 mg kanagliflozyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletkę zawiera 117,78 mg laktozy.

Każda tabletkę zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) i uznaje się, że jest „wolna od sodu”.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana (tabletkę).

Invokana 100 mg tabletki powlekane

Powlekana tabletkę w kształcie kapsułki, barwy żółtej, 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, barwy białej, 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 leczniczy Invokana jest wskazany do stosowania u dorosłych z niewystarczającą kontrolą cukrzycy typu 2 jako terapia wspomagająca dietę i ćwiczenia fizyczne:

- w monoterapii, gdy nie można zastosować metforminy z powodu braku tolerancji lub przeciwwskazań.
- w leczeniu skojarzonym z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy.

Wyniki badań dotyczących terapii skojarzonych, wpływu na kontrolę glikemii, i zdarzeń sercowo-naczyniowych, oraz badanych populacji 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, którzy tolerują dawkę 100 mg kanagliflozyny podawaną raz na dobę, u których wartość szacowanego wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) wynosi ≥ 60 ml/min/1,73 m² lub klirensu kreatyniny (CrCl) wynosi ≥ 60 ml/min i u których konieczna jest lepsza kontrola 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).

Szczególne grupy pacjentów

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 konieczna modyfikacja 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 krańcową niewydolnością nerek (ESRD, ang. *end stage renal disease*) 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 konieczna modyfikacja dawkowania u pacjentów z lekkimi 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 określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kanagliflozyny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne

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

W razie pominięcia dawki, pacjent powinien ją przyjąć natychmiast, gdy 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

Zaburzenia czynności nerek

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

U pacjentów z $eGFR < 60$ ml/min/1,73m² lub $CrCl < 60$ 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 (BUN, ang. *blood urea nitrogen*) (patrz punkt 4.8).

Dlatego konieczne jest ograniczenie dawki kanagliflozyny do 100 mg raz na dobę u pacjentów z $eGFR < 60$ ml/min/1,73 m² lub $CrCl < 60$ ml/min i nie należy stosować kanagliflozyny u pacjentów z $eGFR < 45$ ml/min/1,73 m² lub $CrCl < 45$ ml/min (patrz punkt 4.2). Kanagliflozyny nie badano u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m² lub $CrCl < 30$ ml/min) ani u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek (ESRD, ang. *end stage renal disease*).

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 jednoczesnego stosowania 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, tj. $eGFR$ poniżej 45 ml/min/1,73 m² lub $CrCl < 45$ 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 wydzielanie glukozy do moczu (UGE, ang. *urinary glucose excretion*), 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 $eGFR < 60$ ml/min/1,73 m², 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 stwierdzano zasadniczo niewielkie średnie zmniejszenie $eGFR$ z powodu nadmiernej utraty płynów. U opisanych wyżej pacjentów, bardziej

narażonych na zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej, stwierdzano czasami większe zmniejszenie wartości eGFR (> 30%), która następnie poprawiała się i niezbyt często było konieczne przerwanie 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 czynności nerek) i stężeń elektrolitów w surowicy. Należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania kanagliflozyny u pacjentów, u których wystąpi hipowolemia, do czasu wyrównania parametrów. 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 (DKA, ang. *diabetic ketoacidosis*), 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 niespecyficznych 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, czy u pacjenta nie występuje 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. U tych pacjentów zaleca się monitorowanie stężeń ciał ketonowych. Lepiej jest oznaczać stężenie ciał ketonowych we krwi niż w moczu. Leczenie kanagliflozyną można wznowić, gdy stężenie ciał ketonowych będzie prawidłowe i 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 pacjentów z małą rezerwą czynnościową komórek beta [np. pacjenci z cukrzycą typu 2 z małym stężeniem peptydu C lub późno ujawniającą się cukrzycą autoimmunologiczną dorosłych (LADA, ang. *latent autoimmune diabetes in adults*) 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.

Amputacje kończyn dolnych

W długoterminowych badaniach klinicznych kanagliflozyny, u pacjentów z cukrzycą typu 2 z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową (CVD, ang. *cardiovascular disease*) lub co najmniej 2 czynnikami ryzyka CVD, stwierdzono około 2-krotnie większe ryzyko amputacji w obrębie kończyn dolnych (szczególnie palców i śródstopia) u pacjentów leczonych kanagliflozyną (patrz punkt 4.8). Ponieważ nie ustalono mechanizmów, nie są znane czynniki ryzyka amputacji, oprócz ogólnych czynników ryzyka.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Invokana, należy wziąć pod uwagę w wywiadzie pacjenta czynniki, które mogą zwiększać ryzyko amputacji. Jako środki ostrożności należy rozważyć dokładną obserwację pacjentów z wysokim ryzykiem amputacji i informowanie pacjentów o tym, jak ważna jest codzienna profilaktyczna pielęgnacja stóp i utrzymywanie odpowiedniego nawodnienia. Należy rozważyć również przerwanie leczenia produktem leczniczym Invokana u pacjentów, u których wystąpią zdarzenia poprzedzające amputację, takie jak owrzodzenie skóry kończyny dolnej, zakażenie, zapalenie szpiku kostnego i kości lub martwica.

Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi krocza (znanego również jako zgorzel Fourniera) u kobiet i mężczyzn przyjmujących inhibitory SGLT2. Jest to rzadkie, ale poważne i potencjalnie zagrażające życiu zdarzenie, które wymaga natychmiastowej interwencji chirurgicznej i antybiotykoterapii.

Pacjentom należy zalecić, aby zwrócili się o pomoc lekarską, jeśli wystąpi u nich kombinacja objawów takich jak ból, tkliwość, rumień lub obrzęk w okolicy narządów płciowych lub krocza z gorączką lub złym samopoczuciem. Należy pamiętać, że martwicze zapalenie powięzi może poprzedzać infekcja narządów moczowo-płciowych lub ropień krocza. Jeśli podejrzewa się martwicę Fourniera, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Invokana i niezwłocznie rozpocząć leczenie (w tym zastosowanie antybiotyków i oczyszczenie chirurgiczne).

Zwiększone wartości hematokrytu

Podczas terapii kanagliflozyną stwierdzano zwiększenie wartości hematokrytu (patrz punkt 4.8); dlatego należy dokładnie obserwować pacjentów ze zwiększonym już początkowo 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 notowano 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, a u mężczyzn zapalenie żołędzi lub zapalenie żołędzi i napletka prącia, co wynika ze 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 żołędzi lub zapalenie żołędzi i napletka prącia występowały głównie u nieobrzezanych pacjentów, u których w niektórych przypadkach skutkowało to stulejką i (lub) obrzezaniem. Większość zakażeń grzybiczych narządów płciowych leczono miejscowymi lekami

przeciwgrzybiczymi zaleconymi przez lekarza lub samodzielnie, kontynuując jednocześnie terapię produktem leczniczym Invokana.

Niewydolność serca

Doświadczenie dotyczące pacjentów z niewydolnością serca stopnia III wg NYHA (ang. *New York Heart Association*) jest ograniczone oraz brak danych z badań klinicznych dotyczących pacjentów z niewydolnością serca stopnia IV wg NYHA stosujących kanagliflozynę.

Badania laboratoryjne moczu

U pacjentów przyjmujących kanagliflozynę wyniki testu wykrywającego glukozę w moczu są pozytywne, co wynika z jej mechanizmu działania.

Nietolerancja laktozy

Tabletki zawierają laktozę.

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy 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, aby zmniejszyć ryzyko hipoglikemii, może być konieczne stosowanie mniejszych dawek insuliny lub sekretagogów 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 stopień narażenia na kanagliflozynę. Po jednoczesnym podaniu kanagliflozyny z ryfampicyną (induktorem różnych czynnych transporterów i enzymów metabolizujących produkty lecznicze), stwierdzono zmniejszenie o 51% i 28% odpowiednio, narażenia układowego na kanagliflozynę (AUC) i stężenia maksymalnego (C_{max}). Takie zmniejszenie narażenia na kanagliflozynę może przyczynić się do zmniejszenia skuteczności.

Jeśli konieczne jest jednoczesne podawanie z kanagliflozyną tych induktorów enzymów UGT i białek transportowych, wskazane jest monitorowanie kontroli glikemii, by ocenić odpowiedź na kanagliflozynę. Jeśli konieczne jest jednoczesne podawanie z kanagliflozyną induktorów enzymów UGT, można rozważyć zwiększenie dawki do 300 mg raz na dobę, jeśli u pacjenta aktualnie tolerującego kanagliflozynę w dawce 100 mg raz na dobę, wartość $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73 m² lub $CrCl \geq 60$ ml/min i konieczna jest dodatkowa kontrola glikemii. Należy rozważyć zastosowanie

dotkowej 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, otrzymujących jednocześnie induktory enzymu UGT i u których konieczna jest dodatkowa kontrola glikemii (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Cholestyramina może zmniejszać stopień narażenia na kanagliflozynę. Kanagliflozynę należy podawać co najmniej 1 godzinę przed podaniem 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 (etynyloestradiolu i lewonorgestrelu), 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 dawką 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 niedokrwistość), 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 narażenia 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 stopień narażenia na produkty lecznicze transportowane przez BCRP, np. niektóre statyny, jak rozuwastatyna, i niektóre przeciwnowotworowe produkty lecznicze.

Badania interakcji kanagliflozyny w stanie stacjonarnym wykazały brak znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę metforminy, doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiolu i lewonorgestrelu), glibenklamidu, paracetamolu, hydrochlorotiazidu oraz warfaryny.

Wpływ produktu leczniczego na wyniki badań laboratoryjnych

Test 1,5-AG

Zwiększone przez produkt leczniczy Invokana wydalanie glukozy z moczem może skutkować fałszywie mniejszymi stężeniami 1,5-anhydroglucytolu (1,5-AG) co czyni badania 1,5-AG nieprzydatnymi w ocenie kontroli glikemii. Dlatego u pacjentów stosujących kanagliflozynę 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 i toksykologicznych dotyczących zwierząt, stwierdzono przenikanie kanagliflozyny (metabolitów) do mleka, a także działanie farmakologiczne u karmionego piersią potomstwa i młodych szczurów narażonych na działanie kanagliflozyny (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i dzieci. Kanagliflozyny nie należy stosować 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 18248 pacjentów z cukrzycą typu 2, w tym u 11078 pacjentów leczonych kanagliflozyną i 7170 pacjentów leczonych komparatorem, otrzymujących produkt leczniczy w 14 podwójnie ślepych, kontrolowanych badaniach klinicznych 3. i 4. fazy. W sumie leczono 10134 pacjentów w dwóch dedykowanych badaniach sercowo-naczyniowych, a ekspozycja trwała średnio 149 tygodni (średnia ekspozycja wynosiła 223 tygodnie w badaniu CANVAS i 94 tygodni w badaniu CANVAS-R), a także leczono 8114 pacjentów w 12 podwójnie ślepych, kontrolowanych badaniach klinicznych 3. i 4. fazy z obserwacją trwającą średnio 49 tygodni.

Podstawową ocenę bezpieczeństwa i tolerancji przeprowadzono w zbiorczej analizie ($n = 2313$) czterech 26-tygodniowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych (monoterapia i terapia skojarzona z metforminą, metforminą i sulfonilomocznikiem oraz metforminą i pioglitazonem). Najczęściej zgłaszanymi podczas leczenia działaniami niepożądanymi były hipoglikemia w skojarzeniu z insuliną lub sulfonilomocznikiem, 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 lub zapalenie żołądki i 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), aby ocenić zgłoszone objawy niepożądane w celu identyfikacji działań 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 badań z kontrolą placebo i czynnym komparatorem 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. 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 czynnym komparatorem oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	kandydoza sromu i pochwy ^{b,k}
Często	zapalenie żołądki lub zapalenie żołądki i napletka prącia ^{b,1} , zakażenie dróg moczowych ^c (odmiedniczkowe zapalenie nerek i posocznice moczopochodną stwierdzano po wprowadzeniu produktu do obrotu)
Nieznana	martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera) ^d
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko	reakcja anafilaktyczna ^h
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	hipoglikemia w skojarzeniu z insuliną lub sulfonylomocznikiem ^c
Niezbyt często	odwodnienie ^a
Rzadko	cukrzycowa kwasica ketonowa ^{b,h}
Zaburzenia układu nerwowego	
Niezbyt często	zawroty głowy po zmianie pozycji ciała ^a , omdlenie ^a
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	niedociśnienie ^a , niedociśnienie ortostatyczne ^a
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	zaparcie, pragnienie ^f , nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	nadwrażliwość na światło, wysypka ^g , pokrzywka
Rzadko	obrzęk naczynioruchowy ^h
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często	złamania kości ⁱ
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	wielomocz lub częstomocz ^j
Niezbyt często	niewydolność nerek ^h (głównie jako następstwo nadmiernej utraty płynów)

Badania diagnostyczne	
Często Niezbyst często	dyslipidemia ^m , zwiększony hematokryt ^{b,n} , zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi ^{b,o} , zwiększenie stężenia mocznika we krwi ^{b,p} , zwiększenie stężenia potasu we krwi ^{b,q} , zwiększenie stężenia fosforanów we krwi ^r
Procedury medyczne i chirurgiczne	
Niezbyst często	Amputacje kończyn dolnych (głównie palców i śródstopia) szczególnie u pacjentów z wysokim ryzykiem choroby serca ^b

^a Związane z nadmierną utratą płynów; patrz punkt 4.4 i poniżej opis działania niepożądanego.

^b Patrz punkt 4.4 i poniżej opis działania niepożądanego.

^c Patrz poniżej opis działania niepożądanego.

^d Patrz punkt 4.4.

^e 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 chorób sercowo naczyniowych] były zasadniczo spójne z działaniami niepożądanymi określonymi w tej tabeli.

^f Pragnienie obejmuje terminy: pragnienie, suchość w ustach i polidypsje.

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

^h Na podstawie doświadczenia po wprowadzeniu kanagliflozyny do obrotu.

ⁱ Związane ze złamaniem kości; patrz poniżej opis działania niepożądanego

^j Wielomocz i częstomocz obejmują terminy: wielomocz, częstomocz, nagła potrzeba oddawania moczu, moczenie nocne i zwiększone wytwarzanie moczu.

^k 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.

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

^m Średnie procentowe zwiększenie z wartości początkowych dla kanagliflozyny 100 mg i 300 mg vs. placebo wyniosło odpowiednio: cholesterol całkowity 3,4% i 5,2% vs. 0,9%; cholesterol HDL 9,4% i 10,3% vs. 4,0%; cholesterol LDL 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%.

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

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

^p Średnie procentowe zmiany z wartości początkowych stężenia azotu mocznika (ang. *blood urea nitrogen*, BUN) wyniosły odpowiednio 17,1% i 18,0% dla kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu do 2,7% dla placebo.

^q Średnie procentowe zmiany z wartości początkowych 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.

^r Średnie procentowe zmiany z wartości początkowych stężenia fosforanów w surowicy 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

Amputacje kończyn dolnych

U pacjentów z cukrzycą typu 2 z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową (CVD, ang. *cardiovascular disease*) lub co najmniej dwoma czynnikami ryzyka CVD, stwierdzono około 2-krotnie większe ryzyko amputacji w obrębie kończyn dolnych u pacjentów leczonych kanagliflozyną w zintegrowanym programie badawczym CANVAS i CANVAS-R, dwóch dużych, randomizowanych długoterminowych badaniach klinicznych z kontrolą placebo u 10134 pacjentów. Różnice wystąpiły już w pierwszych 26 tygodniach terapii. Pacjentów w badaniach CANVAS i CANVAS-R obserwowano odpowiednio przez średnio 5,7 i 2,1 lat. Niezależnie od leczenia kanagliflozyną czy placebo, ryzyko amputacji było największe u pacjentów z wcześniejszą amputacją, chorobą naczyń obwodowych i neuropatią w podstawowym wywiadzie. Ryzyko amputacji w obrębie kończyny dolnej nie zależało od dawki. W Tabeli 2 przedstawiono wyniki dotyczące amputacji w zintegrowanym programie badawczym CANVAS. W innych badaniach cukrzycy typu 2 z zastosowaniem kanagliflozyny, do których włączono ogólną populację pacjentów z cukrzycą w liczbie 8114

pacjentów, nie stwierdzono różnic ryzyka amputacji w obrębie kończyny dolnej w porównaniu do grupy kontrolnej.

Tabela 2: Zintegrowana analiza danych dotyczących amputacji w badaniach CANVAS i CANVAS-R

	Placebo N = 4344	kanagliflozyna N = 5790
Całkowita liczba badanych ze zdarzeniem, n (%)	47 (1,1)	140 (2,4)
Częstość występowania (na 100 osobolat)	0,34	0,63
Iloraz ryzyka (95% CI) vs. placebo		1,97 (1,41; 2,75)
Mała amputacja, n (%) [*]	34/47 (72,3)	99/140 (70,7)
Duża amputacja, n (%) [†]	13/47 (27,7)	41/140 (29,3)

Uwaga: Częstość wyliczona na podstawie liczby pacjentów z co najmniej jedną amputacją, a nie całkowitej liczby zdarzeń amputacji. Czas obserwacji pacjenta liczony jest od dnia 1. do daty pierwszego zdarzenia amputacji. Niektórzy pacjenci mieli więcej niż jedną amputację. Odsetek małych i dużych amputacji wyliczono na podstawie najwyższego miejsca amputacji u każdego pacjenta.

* Palec i śródstopie

† Kostka, poniżej kolana i powyżej kolana

Wśród pacjentów, którzy mieli amputację, najczęstszymi lokalizacjami były palce i śródstopie (71%) w obu grupach terapeutycznych (patrz tabela 2). Wielokrotne amputacje (niektóre obejmujące obie dolne kończyny) stwierdzano niezbyt często i w podobnych proporcjach w obu grupach terapeutycznych.

Najczęstszymi medycznymi zdarzeniami, związanymi z koniecznością amputacji w obu grupach terapeutycznych, były zakażenia dolnych kończyn, cukrzycowe owrzodzenia stopy, choroba tętnic obwodowych i martwica (patrz punkt 4.4).

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% po dawce 100 mg kanagliflozyny, 1,3% po dawce 300 mg kanagliflozyny oraz 1,1% po placebo. Częstość działań niepożądanych podczas leczenia kanagliflozyną w dwóch badaniach z aktywną kontrolą była podobna jak po podaniu leków porównawczych.

W jednym z długoterminowych badań CANVAS dotyczących układu sercowo-naczyniowego, z udziałem pacjentów na ogół starszych, z większym odsetkiem powikłań cukrzycowych, częstość działań niepożądanych, związanych z nadmierną utratą płynów, wyniosła 2,3 po dawce 100 mg kanagliflozyny, 2,9 po dawce 300 mg kanagliflozyny oraz 1,9 zdarzeń na 100 pacjento-lat po zastosowaniu placebo.

W celu oceny czynników ryzyka tych działań niepożądanych, przeprowadzono większą zbiorczą analizę (n = 12441) pacjentów z 13 kontrolowanych badań 3. i 4. Fazy, obejmujących obie dawki kanagliflozyny. W tej zbiorczej analizie, u pacjentów stosujących diuretyki pętlowe, pacjentów z początkowym eGFR od 30 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m² i pacjentów w wieku ≥ 75 lat, częstość występowania tych działań niepożądanych była na ogół większa. U pacjentów stosujących diuretyki pętlowe częstości wynosiły 5,0 po dawce 100 mg kanagliflozyny i 5,7 po dawce 300 mg kanagliflozyny w porównaniu do 4,14 zdarzeń na 100 pacjento-lat ekspozycji w grupie kontrolnej. U pacjentów z początkowym eGFR od 30 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m², częstości wynosiły 5,2 po dawce 100 mg kanagliflozyny i 5,4 po dawce 300 mg kanagliflozyny w porównaniu do 3,1 zdarzeń na 100 pacjento-lat ekspozycji w grupie kontrolnej. U pacjentów w wieku ≥ 75 lat częstości wynosiły 5,3 po dawce 100 mg kanagliflozyny i 6,1 po dawce 300 mg kanagliflozyny w porównaniu do 2,4 zdarzeń na 100 pacjento-lat ekspozycji w grupie kontrolnej (patrz punkty 4.2 i 4.4).

W badaniu dotyczącym układu sercowo-naczyniowego i w 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 występowały częściej podczas leczenia kanagliflozyną.

Hipoglikemia w terapii skojarzonej z insuliną lub sekretagogami insuliny

Częstość występowania hipoglikemii była mała (około 4%) w grupach terapeutycznych, w tym w grupie placebo, podczas stosowania produktu w monoterapii jak i w terapii skojarzonej 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

Kandydozę sromu i pochwy (w tym zapalenie sromu i pochwy oraz 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). W programie CANVAS czas trwania zakażenia był dłuższy w grupie otrzymującej kanagliflozynę w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Drożdżakowe zapalenie żołądki lub zapalenie żołądki i napletka prącia występowały u mężczyzn z częstością 2,98 i 0,79 zdarzeń na 100 pacjento-lat otrzymujących odpowiednio kanagliflozynę lub placebo. U 2,4% mężczyzn otrzymujących kanagliflozynę wystąpiła więcej niż jedna infekcja. Częstość odstawienia kanagliflozyny z powodu drożdżakowego zapalenia żołądki lub zapalenia żołądki i napletka prącia wynosiła 0,37 zdarzeń na 100 pacjento-lat. Stulejkę zgłaszano z częstością 0,39 i 0,07 zdarzeń na 100 pacjento-lat podczas otrzymywania odpowiednio kanagliflozyny i placebo. Obrzezania dokonywano z częstością 0,31 i 0,09 zdarzeń na 100 pacjento-lat podczas otrzymywania odpowiednio kanagliflozyny i placebo (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 dotyczącym układu sercowo-naczyniowego (CANVAS), przeprowadzonym u 4327 leczonych osób z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową lub co najmniej dwoma czynnikami ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, częstość przypisanych złamań kości wynosiła odpowiednio: 1,6, 1,8 i 1,1 na 100 pacjento-lat obserwacji u otrzymujących odpowiednio kanagliflozynę w dawce 100 mg, 300 mg lub placebo. Różnice w częstości złamań wystąpiły po raz pierwszy w ciągu pierwszych 26 tygodni leczenia. W drugim badaniu, dotyczącym układu sercowo-naczyniowego (CANVAS-R), przeprowadzonym u 5807 leczonych osób z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową lub co najmniej dwoma czynnikami ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, częstość przypisanych złamań kości wynosiła odpowiednio: 1,1 i 1,3 zdarzeń na 100 pacjento-lat obserwacji u otrzymujących odpowiednio kanagliflozynę lub placebo. W innych badaniach kanagliflozyny, u pacjentów z cukrzycą typu 2, obejmujących ogólną populację 8114 pacjentów z cukrzycą, nie stwierdzono różnic w częstości złamań w porównaniu z grupą kontrolną. Częstość przypisanych złamań kości wynosiła odpowiednio: 1,1 i 1,3 zdarzeń na 100 pacjento-lat obserwacji u otrzymujących odpowiednio

kanagliflozynę lub lek kontrolny. Po 104 tygodniach leczenia kanagliflozyna nie wpływała niekorzystnie na gęstość mineralną kości.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

W zbiorczej analizie 13 badań klinicznych z kontrolą placebo oraz aktywną kontrolą wykazano, że profil bezpieczeństwa kanagliflozyny u pacjentów w podeszłym wieku jest zasadniczo zgodny z profilem u młodszych pacjentów. U pacjentów w wieku ≥ 75 lat częstość występowania działań niepożądanych, związanych z nadmierną utratą płynów (takich jak: zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie), była większa i wynosiła odpowiednio 5,3, 6,1 i 2,4 zdarzeń na 100 pacjento-lat ekspozycji na kanagliflozynę w dawkach 100 mg, 300 mg i w grupie kontrolnej. Stwierdzono zmniejszenie wartości eGFR (-3,4 i -4,75 ml/min/1,73m² p.c.) odpowiednio w grupach kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu z grupą kontrolną (-4,2 ml/min/1,73m² p.c. Średnie początkowe wartości eGFR wynosiły odpowiednio 62,5, 64,7 i 63,5 ml/min/1,73m² p.c. w grupach kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu z grupą kontrolną (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z początkowym eGFR < 60 ml/min/1,73 m² częstość występowania działań niepożądanych, związanych z nadmierną utratą płynów (takich jak: zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie), była większa i wynosiła odpowiednio 5,3, 5,1 i 3,1 zdarzeń na 100 pacjento-lat ekspozycji na kanagliflozynę w dawkach 100 mg, 300 mg i w grupie placebo (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Całkowita częstość występowania zwiększonego stężenia potasu w surowicy była większa u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek i wynosiła odpowiednio 4,9, 6,1 i 5,4 7,5%, 12,3% i 8,1% zdarzeń na 100 pacjento-lat ekspozycji na kanagliflozynę w dawkach 100 mg, 300 mg i w grupie placebo. Zasadniczo zmiany były przemijające i nie było konieczności zastosowania swoistego leczenia.

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu o 9,2 μ mol/l oraz BUN o około 1,0 mmol/l stwierdzano po obu dawkach kanagliflozyny. Częstość występowania kiedykolwiek podczas leczenia większego zmniejszenia wartości eGFR ($> 30\%$), wynosiła odpowiednio 7,3, 8,1 i 6,5 zdarzeń na 100 pacjento-lat ekspozycji na kanagliflozynę w dawkach 100 mg, 300 m i w grupie placebo. Podczas ostatniej oceny częstości występowania tych spadków, wartości eGFR wynosiły 3,3 u pacjentów przyjmujących kanagliflozynę w dawce 100 mg, 2,7 u pacjentów przyjmujących kanagliflozynę w dawce 300 mg i 3,7 zdarzeń na 100 pacjento-lat ekspozycji na placebo (patrz punkt 4.4).

Pacjenci leczeni kanagliflozyną, niezależnie od początkowej wartości eGFR, doświadczali wstępnego spadku wartości średniego eGFR. Następnie wartość eGFR utrzymywała się lub stopniowo zwiększała się w trakcie terapii. Średnia wartość eGFR wracała do wartości początkowej po odstawieniu leczenia, co wskazuje, że zmiany hemodynamiczne mogą mieć znaczenie w tych zmianach czynności nerek.

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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Aleje Jerozolimskie 181C

PL-02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Zasadniczo dobrze tolerowane były u zdrowych osób pojedyncze dawki do 1600 mg kanagliflozyny, a 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 usunięta w nieznacznym stopniu podczas 4-godzinnej hemodializy. Nie oczekuje się, aby kanagliflozyna była usuwana podczas dializy otrzewnowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Transporter SGLT2, wyrażony w kanalikach nerkowych, w głównej mierze warunkuje wchłanianie zwrotne przesączonej 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 przesączonej 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-godzinnego 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, jak 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 objętości moczu, co po kilku dniach leczenia ulegało osłabieniu. Wydalanie kwasu moczowego zwiększało się przemijająco pod wpływem kanagliflozyny (zwiększenie o 19% w porównaniu do wartości początkowych w 1. dniu, a następnie osłabienie do 6% w 2. dniu i 1% w 13. dniu). Jednocześnie utrzymywało 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

Kluczowymi elementami leczenia cukrzycy typu 2. jest zarówno poprawa kontroli glikemii jak i zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności sercowo-naczyniowej.

Skuteczność glikemiczna i bezpieczeństwo stosowania

W sumie 10 501 pacjentów z cukrzycą typu 2 uczestniczyło w 10 podwójnie zaślepionych, kontrolowanych badaniach skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania, przeprowadzonych, by ocenić wpływ produktu leczniczego Invokana na kontrolę glikemii. Podział etniczny pacjentów: 72% rasa biała, 16% azjaci, 5% rasa czarna i 8% inne grupy. 17% pacjentów należało do rasy latynoskiej. 58% stanowili mężczyźni. Średni wiek pacjentów wyniósł 59,5 lat (zakres 21 lat do 96 lat); 3135 pacjentów było w wieku ≥ 65 lat, a 513 pacjentów w wieku ≥ 75 lat. 58% pacjentów miało indeks masy ciała (BMI) ≥ 30 kg/m². W programie rozwoju klinicznego oceniano 1085 pacjentów z początkowym eGFR od 30 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m².

Badania z kontrolą placebo

Kanagliflozynę badano w monoterapii, terapii dwulekowej z metforminą, terapii dwulekowej z sulfonilomocznikiem, terapii trzylekowej z metforminą i sulfonilomocznikiem, terapii trzylekowej z metforminą i pioglitazonem oraz w terapii skojarzonej 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 początkowego glikemii na czczo (FPG, ang. *fasting plasma glucose*) oraz glikemii w 2 godziny po posiłku (PPG, ang. *postprandial glucose*). Ponadto, zaobserwowano zmniejszenie masy ciała i skurczowego ciśnienia krwi w porównaniu do placebo.

Ponadto, kanagliflozyna była badana w terapii trzylekowej z metforminą i sytagliptyną w schemacie ze zwiększaniem dawkami: z początkową dawką 100 mg zwiększaną do 300 mg najwcześniej w 6. tygodniu u pacjentów wymagających dodatkowej kontroli glikemii, którzy mieli odpowiednią wartość eGFR i tolerowali kanagliflozynę w dawce 100 mg (tabela 2). Kanagliflozyna, podawana w schemacie ze zwiększaniem dawkami, skutkowała znacząco klinicznie i statystycznie ($p < 0,001$) poprawą kontroli glikemii w porównaniu do placebo, w tym HbA_{1c} i zmianą od początku badania stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG) i statystycznie znamiennej poprawą ($p < 0,01$) odsetka pacjentów uzyskujących $HbA_{1c} < 7\%$. Ponadto zaobserwowano zmniejszenie masy ciała i skurczowego ciśnienia tętniczego krwi w porównaniu do placebo.

Tabela 3: 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 początkowe (średnia)	8,06	8,01	7,97
Zmiana z wartości początkowych (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/D ^c
Pacjenci (%) osiągający HbA_{1c} < 7%	44,5 ^b	62,4 ^b	20,6
Masa ciała			
Wartości początkowe (średnia) w kg	85,9	86,9	87,5
% zmiana z wartości początkowych (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/D ^c
Terapia dwulekowa z metforminą (26 tygodni)			
	Kanagliflozyna + metformina		Placebo + metformina (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA_{1c} (%)			
Wartości początkowe (średnia)	7,94	7,95	7,96
Zmiana z wartości początkowych (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/D ^c
Pacjenci (%) osiągający HbA_{1c} < 7%	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Masa ciała			
Wartości początkowe (średnia) w kg	88,7	85,4	86,7
% zmiana z wartości początkowych (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/D ^c
Terapia trzylekowa 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 początkowe (średnia)	8,13	8,13	8,12
Zmiana z wartości początkowych (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/D ^c
Pacjenci (%) osiągający HbA_{1c} < 7%	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Masa ciała			
Wartości początkowe (średnia) w kg	93,5	93,5	90,8
% zmiana z wartości początkowych (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/D ^c
Terapia skojarzona z insuliną^d (18 tygodni)			
	Kanagliflozyna + insulina		Placebo + insulina (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Wartości początkowe (średnia)	8,33	8,27	8,20
Zmiana z wartości początkowych (dostosowana średnia)	-0,63	-0,72	0,01

Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/D ^c
Pacjenci (%) osiągnący HbA_{1c} < 7%	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Masa ciała			
Wartości początkowe (średnia) w kg	96,9	96,7	97,7
% zmiana z wartości początkowych (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/D ^c
Terapia trzylekowa z metforminą i sytagliptyną^e (26 tygodni)			
	Kanagliflozyna + metformina i sytagliptyna^g (N = 107)	Placebo + metformina i sytagliptyna (N = 106)	
HbA_{1c} (%)			
Wartości początkowe (średnia)	8,53	8,38	
Zmiana z wartości początkowych (dostosowana średnia)	-0,91	-0,01	
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-0,89 ^b (-1,19; -0,59)		
Pacjenci (%) osiągnący HbA_{1c} < 7%	32 ^f	12	
Stężenie glukozy na czczo (mg/dl)			
Wartości początkowe (średnia)	186	180	
Zmiana z wartości początkowych (dostosowana średnia)	-30	-3	
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-27 ^b (-40; -14)		
Masa ciała			
Wartości początkowe (średnia)	93,8	89,9	
% zmiany z wartości początkowych (dostosowana średnia)	-3,4	-1,6	
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-1,8 ^b (-2,7; -0,9)		

^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 skojarzonej z insuliną (z lub bez innych produktów leczniczych zmniejszających glikemię).

^e Kanagliflozyna w dawce 100 mg zwiększonej do 300 mg.

^f $p < 0,01$ w porównaniu do placebo.

^g 90,7% pacjentów w grupie kanagliflozyny miało zwiększoną dawkę do 300 mg.

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 4). Stosowanie kanagliflozyny w dawce 100 mg w podwójnej terapii z metforminą skutkowało podobnym zmniejszeniem HbA_{1c} z punktu początkowego, 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 (ang. *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 sytagliptyną 100 mg w

potrójnej terapii z metforminą i sulfonilomocznikiem, zastosowanie kanagliflozyny skutkowało niegorszym ($p < 0,05$) i lepszym ($p < 0,05$) zmniejszeniem HbA_{1c} w porównaniu do sytagliptyny. Częstość hipoglikemii podczas stosowania kanagliflozyny w dawce 300 mg i sytagliptyny 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 sytagliptyny.

Tabela 4: Wyniki skuteczności z badań klinicznych z aktywną kontrolą^a

Porównanie z glimepirydem w terapii dwulekowej z metforminą (52 tygodnie)			
	Kanagliflozyna + metformina		Glimepiryd (dawka dostosowana) + metformina (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
HbA_{1c} (%)			
Wartości początkowe (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 początkowe (średnia) w kg	86,8	86,6	86,6
% zmiana z wartości początkowych (dostosowana średnia)	-4,2	-4,7	1,0
Różnica vs glimepiryd (dostosowana średnia) (95% CI)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/D ^c
Porównanie z sytagliptyną w terapii trójlekowej z metforminą i sulfonilomocznikiem (52 tygodnie)			
	Kanagliflozyna 300 mg + metformina i sulfonilomocznik (N = 377)		Sytagliptyna 100 mg + metformina i sulfonilomocznik (N = 378)
HbA_{1c} (%)			
Wartości początkowe (średnia)	8,12		8,13
Zmiana z wartości początkowych (dostosowana średnia)	-1,03		-0,66
Różnica vs sytagliptyna (dostosowana średnia) (95% CI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)		N/D ^c
Pacjenci (%) osiągający HbA_{1c} < 7%	47,6		35,3
Masa ciała			
Wartości początkowe (średnia) w kg	87,6		89,6
% zmiana z wartości początkowych (dostosowana średnia)	-2,5		0,3
Różnica vs sytagliptyna (dostosowana średnia) (95% CI)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)		N/D ^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 $p < 0,001$.

Kanagliflozyna w inicjującej terapii skojarzonej z metforminą

Kanagliflozynę badano w inicjującej terapii skojarzonej z metforminą u pacjentów z cukrzycą typu 2 z niepowodzeniem stosowania diety i ćwiczeń. Kanagliflozyna w dawkach 100 mg i 300 mg w

skojarzeniu z metforminą XR skutkowały znamiennej statystycznie większą poprawą HbA_{1c}, w porównaniu do odpowiednich dawek kanagliflozyny (100 mg i 300 mg) w monoterapii lub metforminy XR w monoterapii (tabela 5).

Tabela 5: Wyniki z 26-tygodniowego, aktywnie kontrolowanego badania klinicznego kanagliflozyny w inicjującej terapii skojarzonej z metforminą*

Parametr skuteczności	Metformina XR (N = 237)	Kanagliflozyna 100 mg (N = 237)	Kanagliflozyna 300 mg (N = 238)	Kanagliflozyna 100 mg + metformina XR (N = 237)	Kanagliflozyna 300 mg + metformina XR (N = 237)
HbA_{1c} (%)					
Wartości początkowe (średnia)	8,81	8,78	8,77	8,83	8,90
Zmiana z wartości początkowych (dostosowana średnia)	-1,30	-1,37	-1,42	-1,77	-1,78
Różnica w porównaniu z kanagliflozyną 100 mg (dostosowana średnia) (95% CI) †				-0,40‡ (-0,59; -0,21)	
Różnica w porównaniu z kanagliflozyną 300 mg (dostosowana średnia) (95% CI) †					-0,36‡ (-0,56; -0,17)
Różnica w porównaniu z metforminą XR (dostosowana średnia) (95% CI) †		-0,06‡ (-0,26; 0,13)	-0,11‡ (-0,31; 0,08)	-0,46‡ (-0,66; -0,27)	-0,48‡ (-0,67; -0,28)
Pacjenci (%) osiągający HbA_{1c} < 7%	43	39	43	50 ^{§§}	57 ^{§§}
Masa ciała					
Wartości początkowe (średnia) w kg	92,1	90,3	93,0	88,3	91,5
% zmiany z wartości początkowych (dostosowana średnia)	-2,1	-3,0	-3,9	-3,5	-4,2

Różnica w porównaniu z metforminą XR (dostosowana średnia) (95% CI) [†]					
		-0,9 ^{§§} (-1,6; -0,2)	-1,8 [§] (-2,6; -1,1)	-1,4 [‡] (-2,1; -0,6)	-2,1 [‡] (-2,9; -1,4)

* Populacja z zamiarem leczenia (ITT).

[†] Średnia najmniejszych kwadratów dostosowana do współzmiennych obejmujących wartości początkowe i czynnik stratyfikacji.

[‡] Dostosowane p = 0,001.

[§] Dostosowane p < 0,01.

^{§§} Dostosowane p < 0,05.

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 skojarzona).

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 początkowym 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 początkowym 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 masy ciała w porównaniu z placebo, wynoszącą odpowiednio -1,8% i -2,0%.

Większość pacjentów z początkowym 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 skojarzonej z jednym lub dwoma doustnymi produktami leczniczymi, zmniejszającymi glikemię, skutkowało średnią zmianą FPG z punktu początkowego 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 skojarzonej z jednym lub dwoma doustnymi produktami leczniczymi, zmniejszającymi glikemię, zmniejszała stężenie glukozy po obciążeniu (PPG, ang. *postprandial glucose*) mieszanym posiłkiem z wartości początkowych w porównaniu z placebo

o -1,5 mmol/l do -2,7 mmol/l dla dawki 100 mg kanagliflozyny i -2,1 mmol/l do -3,5 mmol/l dla dawki 300 mg kanagliflozyny. 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 skojarzonej, wywoływała znamienne statystycznie procentowe zmniejszenie masy ciała po 26 tygodniach w porównaniu do placebo. W dwóch badaniach z aktywną kontrolą, trwających 52 tygodnie, porównujących kanagliflozynę z glimepirydem i sytagliptyną, stwierdzono trwałe i znamienne statystycznie średnie zmniejszenie procentowe masy ciała dla kanagliflozyny w terapii skojarzonej 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 sulfonylomocznikiem, w porównaniu z sytagliptyną w skojarzeniu z metforminą i sulfonylomocznikiem (0,3%).

W podgrupie pacjentów (N = 208) z badania z aktywną kontrolą terapii dwulekowej z metforminą, u których wykonano densytometrię (DXA, ang. *dual energy X-ray densitometry*) 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 bełeczkowej i korowej.

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 wartością początkową HbA_{1c} > 10% do ≤ 12%

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

Wyniki badań sercowo-naczyniowych

Wpływ kanagliflozyny na zdarzenia sercowo-naczyniowe u osób dorosłych z cukrzycą typu 2., z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową (CVD) lub z ryzykiem CVD (co najmniej 2 czynniki ryzyka CVD), oceniano w programie CANVAS (zintegrowana analiza badań CANVAS i CANVAS-R). Były to wielośrodkowe, wielonarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badania grup równoległych, z podobnymi kryteriami włączenia i wykluczenia i populacjami pacjentów. Program CANVAS porównywał ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. *Major Adverse Cardiovascular Event, MACE*), na które składały się zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca niezakończony zgonem i udar niezakończony zgonem, pomiędzy terapią kanagliflozyną, a placebo przy podstawowej standardowej opiece w cukrzycy i miażdżycowej chorobie sercowo-naczyniowej.

Osoby do badania CANVAS przydzielano losowo w proporcji 1:1:1 do grupy kanagliflozyny 100 mg, kanagliflozyny 300 mg lub dopasowanego placebo. W badaniu CANVAS-R, osoby przydzielano losowo w proporcji 1:1 do grupy kanagliflozyny 100 mg lub dopasowanego placebo, i możliwe było

zwiększenie dawki do 300 mg (w oparciu o tolerancję i potrzebę kontroli glikemii) po tygodniu 13. Można było dostosowywać towarzyszące terapię przeciwcukrzycowe i przeciwmiażdżycowe, zgodnie ze standardami leczenia tych chorób.

W sumie leczono 10134 pacjentów (4327 w badaniu CANVAS i 5807 w badaniu CANVAS-R; w sumie przydzielono losowo 4344 osoby do grup placebo i 5790 do grup kanagliflozyny), a ekspozycja trwała średnio 149 tygodni (średnia ekspozycja wynosiła 223 tygodnie w badaniu CANVAS i 94 tygodni w badaniu CANVAS-R). Parametry życiowe uzyskano od 99,6% osób z tych badań. Średni wiek wynosił 63 lata, a mężczyźni byli 64%. Szesćdziesiąt sześć procent osób miało rozpoznanie choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, 56% miało chorobę wieńcową w wywiadzie, 19% chorobę naczyń mózgowych, a 21% chorobę naczyń obwodowych; 14% miało niewydolność serca w wywiadzie.

Średni wynik HbA_{1c} na początku badań wynosił 8,2%, a średni czas trwania cukrzycy wynosił 13,5 lat.

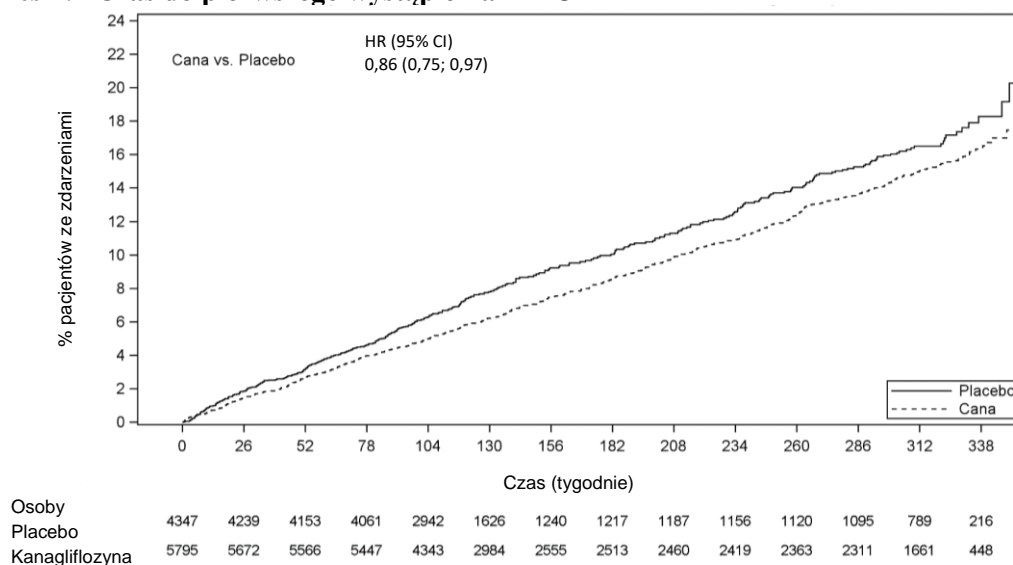
80% pacjentów miało na początku prawidłową czynność nerek lub łagodne zaburzenia czynności nerek, a umiarkowane zaburzenia czynności nerek miało 20% pacjentów (średnia wartość eGFR wynosiła 77 ml/min/1,73 m² p.c.). Na początku badań pacjentów leczono jednym lub większą ilością leków przeciwcukrzycowych, w tym metforminą (77%), insuliną (50%) i sulfonilomocznikiem (43%).

Pierwszorzędowym punktem końcowym w programie CANVAS był czas do pierwszego wystąpienia MACE. Drugorzędowymi punktami końcowymi w zakresie badania sekwencyjnej hipotezy warunkowej były śmiertelność z każdej przyczyny i śmiertelność sercowo-naczyniowa.

Pacjenci w zbiorczych grupach kanagliflozyny (zbiorcza analiza grup: kanagliflozyny 100 mg, kanagliflozyny 300 mg i kanagliflozyny z dawką zwiększoną ze 100 mg do 300 mg) mieli mniejszą częstość MACE w porównaniu z placebo: 2,69 *versus* 3,15 pacjentów na 100 pacjento-lat (iloraz ryzyka zbiorczej analizy: 0,86; 95% CI (0,75; 0,97)).

Krzywa Kaplana-Meiera dla pierwszego wystąpienia MACE, przedstawiona poniżej, pokazuje zmniejszenie częstości występowania MACE w grupie kanagliflozyny już w tygodniu 26, które utrzymywało się w przez cały pozostały okres badania (patrz wykres 1).

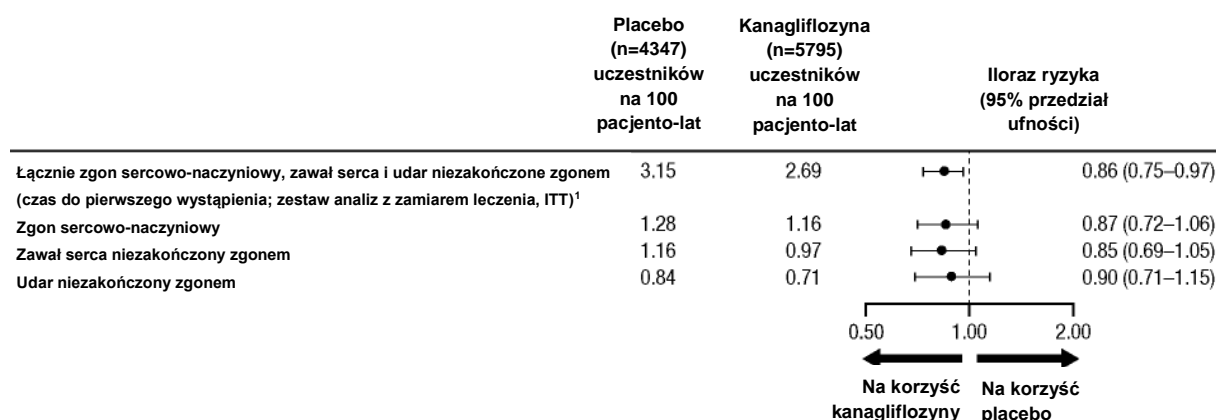
Wykres 1: Czas do pierwszego wystąpienia MACE



Pacjentów z eGFR 30 do < 60 ml/min/1,73 m² p.c. było 2011. Wyniki dotyczące MACE w tej podgrupie były spójne z wynikami w całej populacji badania.

Każdy element MACE wpływał dodatnio na wynik całkowity, co pokazano na wykresie 2. Wyniki dla dawek kanagliflozyny 100 mg i 300 mg były spójne z wynikami dla grup z połączonymi dawkami.

Wykres 2: Wynik leczenia w zakresie złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego i jego składowych



¹ wartość p dla lepszego wyniku (2-stronna) = 0,0158.

Śmiertelność z każdej przyczyny

W złożonej grupie kanagliflozyny, iloraz ryzyka (HR) dla śmiertelności z każdej przyczyny versus placebo wyniósł 0,87 (0,74; 1,01).

Niewydolność serca wymagająca hospitalizacji

Kanagliflozyna zmniejszyła ryzyko niewydolności serca wymagającej hospitalizacji w porównaniu z placebo (HR: 0,67; 95% CI (0,52; 0,87)).

Nerkowe punkty końcowe

W programie CANVAS iloraz ryzyka dla pierwszego przypisanego zdarzenia nefropatii (podwojenie stężenia kreatyniny, potrzeba zastosowania terapii nerko-zastępczej i zgon z przyczyny nerkowej) wyniósł 0,53 (95% CI: 0,33; 0,84) dla kanagliflozyny (0,15 zdarzeń na 10 pacjento-lat) w porównaniu do placebo (0,28 zdarzeń na 10 pacjento-lat). Ponadto leczenie kanagliflozyną skutkowało progresją albuminurii o 25,8% w porównaniu do 29,2% dla placebo (HR: 0,73; 95% CI: 0,67; 0,79) u pacjentów z wyjściową normo- lub mikro-albuminurią.

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 dawce 100 mg i 300 mg, podanej doustnie zdrowym osobom, kanagliflozyna była szybko wchłaniana, osiągając maksymalne 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 \pm odchylenie standardowe) wynosił odpowiednio $10,6 \pm 2,13$ godzin i $13,1 \pm 3,28$ godzin dla dawek 100 mg i 300 mg. Stan stacjonarny był osiągnięty po 4 do 5 dni podawania raz na dobę kanagliflozyny w dawce od 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 produkt leczniczy Invokana można przyjmować zarówno w trakcie jedzenia, jak i między posiłkami. Jednakże, biorąc pod uwagę możliwość zmniejszenia poposiłkowego zwiększenia glikemii z powodu opóźnionego wchłaniania glukozy w jelitach, zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Invokana 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, z udziałem UGT1A9 i UGT2B4, do dwóch nieczynnych O-glukuronowych metabolitów. Metabolizm kanagliflozyny u ludzi z udziałem 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 zdrowym osobom pojedynczej dawki kanagliflozyny, znakowanej radioaktywnym węglem ¹⁴C, odzyskano 41,5%, 7,0% i 3,2% podanej dawki w kale jako, odpowiednio, 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 klirensiem, 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 farmakokinetyczne 200 mg kanagliflozyny u osób z różnym nasileniem zaburzeń czynności nerek (klasyfikowanych wg CrCl w oparciu o równanie Cockroft-Gault'a) w porównaniu do zdrowych osób. Badanie objęło 8 osób z prawidłową czynnością nerek (CrCl \geq 80 ml/min), 8 osób z lekkimi 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.

Wartość C_{max} kanagliflozyny zwiększała się umiarkowanie o 13%, 29% i 29% u osób, odpowiednio, z lekką, 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 lekkimi, 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 lekkimi 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, aby 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 (≥ 65)

Wiek nie miał istotnego klinicznego wpływu na farmakokinetykę kanagliflozyny, co stwierdzono 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 narażenia na kanagliflozynę miało znaczenie kliniczne. Wpływ bycia homozygotą (UGT1A9*3/*3, częstość $< 0,1\%$) jest prawdopodobnie bardziej zaznaczony, lecz nie był on badany.

Na podstawie farmakokinetycznej analizy populacji stwierdzono, że płeć, rasa (tożsamość etniczna) czy indeks masy ciała nie miały istotnego klinicznego wpływu na farmakokinetykę kanagliflozyny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, 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 u ludzi dawki (MRHD, ang. *maximum recommended human dose*).

W badaniu rozwoju zarodkowo-płodowego u szczurów stwierdzono opóźnienia kostnienia kości śródstopia, gdy narażenie układowe przekraczało 73- i 19-krotnie narażenie kliniczne po podaniu dawek, odpowiednio, 100 mg i 300 mg. Nie wiadomo czy opóźnienie kostnienia można przypisać wpływowi kanagliflozyny na homeostazę wapnia, stwierdzanemu u dorosłych szczurów. Opóźnienie kostnienia stwierdzano także podczas jednoczesnego podawania kanagliflozyny i metforminy, co było bardziej widoczne niż podczas stosowania samej metforminy, gdy narażenie na kanagliflozynę było 43- i 12-krotnie większe niż narażenie kliniczne podczas stosowania dawek, odpowiednio, 100 mg i 300 mg.

W badaniu rozwoju przed- i pourodzeniowego, 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 mc./dobę (narażenie \geq 5,9-krotnie przekraczające narażenie na kanagliflozynę u ludzi po podaniu 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 urodzeniu, nie wykazało zwiększonej wrażliwości w porównaniu do działań stwierdzanych u dorosłych szczurów. Jednakże stwierdzono poszerzenie miedniczek nerkowych po podaniu dawek niepowodujących uszkodzeń (NOEL ang. *No Observable Effect Level*), gdy narażenie stanowiło 2,4- i 0,6-krotność narażenia klinicznego podczas stosowania dawek, odpowiednio, 100 mg i 300 mg, i nie ustępowało całkowicie w ciągu około 1-miesięcznego okresu. Stwierdzone w nerkach zmiany, 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 mc. Największa dawka, 100 mg/kg mc., stanowiła 14-krotność dawki klinicznej 300 mg, co stwierdzono na podstawie narażenia opisywanego AUC. Kanagliflozyna zwiększała częstość guzów jąder z komórek Leydig'a u samców szczurów we wszystkich badanych dawkach (10, 30 i 100 mg/kg mc.); najmniejsza dawka 10 mg/kg mc. stanowi około 1,5 dawki klinicznej 300 mg, co stwierdzono na podstawie narażenia opisywanego AUC. Większe dawki kanagliflozyny (100 mg/kg mc.) u samców i samic szczurów zwiększały częstość guzów chromochłonnych i guzów z kanalików nerkowych. Na podstawie narażenia opisywanego AUC stwierdzono, że dawka NOEL, wynosząca 30 mg/kg mc./dobę, w przypadku guzów chromochłonnych i guzów z kanalików nerkowych, przekracza o około 4,5-krotnie narażenie po dobowej dawce 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), co 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
Celuloza mikrokrystaliczna
Hydroksypropyloceluloza
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

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Perforowany blister z chlorku poliwinylu/aluminium (PVC/Alu), podzielony na dawki pojedyncze. 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 powlekanych)

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

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

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

Invokana 300 mg tabletki powlekane

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

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

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

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 listopada 2013 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 lipca 2018 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

01/2020

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