

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Senvelgo 15 mg/ml oral lösning för katt

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller:

Aktiv substans:

Velagliflozin	15 mg
motsvarar velagliflozin L-prolin H ₂ O	20,1 mg

Hjälpämnen:

Kvalitativ sammansättning av hjälpämnen och andra beståndsdelar
Etanol
Propylenglykol
Citronsyramonohydrat
Natriumhydroxid
Honungssmak
Vatten, renat

Klar, färglös till svagt gul till svagt brun lösning.

3. KLINISKA UPPGIFTER

3.1 Djurslag

Katt.

3.2 Indikationer för varje djurslag

För minskning av hyperglykemi hos katter med icke-insulinberoende diabetes mellitus.

3.3 Kontraindikationer

Använd inte till katter med kliniska tecken på diabetesketoacidosis (DKA) eller laboratorievärden som överensstämmer med DKA. Använd inte till katter med svår uttorkning som kräver intravenös vätsketillförsel.

3.4 Särskilda varningar

Vid behandling med velagliflozin kan asymtomatisk hypoglykemi observeras sporadiskt baserat på enstaka blodglukosmätningar.

Säkerheten och effekten av kombinationsbehandling med insulin eller andra blodsockersänkande behandlingar och velagliflozin har inte undersökts hos katter.

På grund av insulinets verkningsmekanism finns det en ökad risk för hypoglykemi, därför rekommenderas inte kombinationsbehandling.

Baserat på verkningsmekanismen förväntas katter som behandlas med SGLT-2-hämmare uppvisa glukosuri. Därför är graden av glukosuri inte en tillförlitlig diagnostisk indikator för övervakning av

glykemisk kontroll. Eftersom glukosuri kan kvarstå i 2 till 3 dagar efter avslutad behandling med läkemedlet, bör blodglukosnivåer övervakas för att avgöra när diabetesbehandling behöver återupptas.

Remission av diabetes efter behandling med velagliflozin undersöktes inte i de kliniska fältstudierna. På grund av verkningsmekanismen för velagliflozin kan det vara svårt att identifiera katter som är i remission. Vid misstanke om remission kan man överväga att avbryta behandlingen, men fortsätta med andra åtgärder (t.ex. lågkolhydratkost, lämplig vikthantering) och noggrant övervaka katten med avseende på glykemisk kontroll och återkomst av kliniska tecken. Om katten får ett återfall kan velagliflozinbehandlingen återupptas.

3.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Särskilda försiktighetsåtgärder för säker användning till avsedda djurslag:

På grund av verkningsmekanismen för SGLT-2-hämmare (såsom velagliflozin) är adekvat endogen insulinproduktion en förutsättning för lyckad behandling av diabetes mellitus med detta läkemedel.

Eftersom inget tröskelvärde för att avgöra om mängden endogent insulin är tillräcklig har fastställts, är följande instruktioner viktiga för att identifiera katter som är lämpliga för behandlingsstart ("Före behandlingsstart") och fortsatt behandling ("Initial övervakningsrekommendation (första två veckorna)") för att identifiera katter som har nytta av monoterapi.

Före behandlingsstart:

Diabetesketoacidosis (DKA) är en potentiell komplikation vid diabetes mellitus. DKA (inklusive euglykemisk DKA) är också en vanligt rapporterad biverkning under behandling med läkemedlet, och fatala fall har rapporterats. Således måste screening (undersökning) för DKA utföras, och kontroll av ketonkroppar i urinen eller blodet krävs före användning och under behandlingen. Behandlingen ska inte påbörjas eller återupptas vid förekomst av ketonkroppar i koncentrationer som tyder på DKA, eftersom behandling med läkemedlet hos katter med pågående DKA kan bidra till ett försämrat kliniskt tillstånd och därför är kontraindicerat (se avsnitt 3.5).

Kliniska tecken såsom oavsiktlig viktninskning, uttorkning, letargi, aptitlöshet, kräkning, kakexi kan tyda på att katten har DKA.

Katter som tidigare behandlats med insulin löper större risk för DKA och ketonuri vid insättning av velagliflozin jämfört med nyligen diagnostiserade patienter.

Katter som anses löpa risk att utveckla DKA behöver övervakas noggrant och en alternativ behandlingsplan bör övervägas. Risken för att utveckla DKA minskar betydligt efter de första två behandlingsveckorna, men DKA kan inträffa när som helst (för övervakning se nedan).

Om behandlingsstart fördröjs med mer än fyra dagar efter diagnos av diabetes mellitus, bör veterinären på nytt utvärdera risken för ketoacidosis.

Katter med komorbiditeter såsom pankreatit, leversjukdom, infektionssjukdomar, hjärtsjukdom, njurinsufficiens (IRIS stadie 3 eller 4), neoplasi, hypertyreos och akromegali uteslöts från de kliniska studierna. Säkerhet och effekt av läkemedlet hos katter med diabetes och dessa komorbiditeter har inte undersökts fullständigt. Användning av läkemedlet till katter med komorbiditeter bör endast ske efter risk-/nytta-bedömning av den ansvariga veterinären.

Följande tillstånd ska vara åtgärdade innan behandlingsstart: uttorkning, misstänkt eller bekräftad DKA, anorexi, klinisk pankreatit, kronisk diarré, kräkningar, kakexi.

Initial övervakningsrekommendation (första två veckorna):

Avbryt behandlingen omedelbart vid bekräftad eller misstänkt diabetesketoacidosis (DKA) eller diabetesketonuri och utred vidare. Fördröjd diagnos och behandling av DKA kan leda till ökad svårighetsgrad av tillståndet och kan vara fatalt.

På grund av SGLT-2-hämmarnas verkningsmekanism förekommer det eventuellt inte hyperglykemi vid DKA (euglykemisk ketoacidosis). Diagnosen av euglykemisk DKA måste baseras på kliniska tecken, laboratoriefyndet metabolisk acidosis och andra laboratoriefynd förenliga med DKA.

Vid DKA (t.ex. minskad aptit, akut kräkning, letargi/depression, uttorkning och laboratoriefynd) är det nödvändigt att omedelbart inleda lämplig behandling. Detta inkluderar snabb initiering av insulinbehandling trots normala blodsockervärden (euglykemisk ketoacidosis), medan hypokalemi övervakas/behandlas. Initiering av insulin behövs för att stoppa progressen av ketoacidosis. Administrering av dextros eller annan kolhydratkälla och lämpligt näringsstöd utöver insulin bör övervägas.

Provtagning av ketonkroppar krävs vid behandlingsstart och varje till var tredje dag under de första två veckorna (helst dagligen under de första 7 dagarna), samt vid tecken på sjukdom hos katten, såsom minskat matintag, akut kräkning eller minskad aktivitet. Ägare uppmanas att ta katten till veterinärklinik/praktik för monitorering av ketonkroppar, eftersom screening för förekomst av ketonkroppar helst ska utföras på blod på veterinärkliniken. Alternativt kan ketonkroppar kontrolleras av kattägarna hemma, antingen med en ketonmätare för blod eller genom att doppa en urintestremsa i kattens urin, t.ex. i kattlådan. Om ketonkroppar upptäcks ska behandlingen avbrytas och katten omedelbart utvärderas av veterinär.

Rutinmässiga övervakningsrekommendationer:

Diabetes mellitus (DM) kan försämrats med tiden och vissa katter kan därför behöva exogent insulin för att förhindra diabetesketoacidosis (DKA). Katter med DM som behandlas med läkemedlet bör därför rutinmässigt övervakas enligt standardriktlinjer. Dessutom bör rutinmässig övervakning på grund av velagliflozins verkningsmekanism inkludera undersökning av ketonkroppar (via urinanalys eller plasma), hydreringsstatus (osmotisk diures) och kroppsvikt (oavsiktlig viktning på grund av ihållande glukosuri).

När kliniska tecken på DKA uppträder krävs omedelbar veterinärkonsultation, eftersom katten bör utvärderas för förekomst av ketonkroppar (t.ex. ketonuri och/eller ketonemi) som tyder på DKA. Om katten utvecklar DKA, ketonuri eller ketosis eller om kattens kliniska tillstånd försämrats eller blodsocker- eller fruktosaminvärden försämrats efter initial förbättring kan ytterligare diagnostik eller alternativa behandlingar krävas. Utvärdering av hematologi, serumkemi, urinanalys och hydreringsstatus rekommenderas.

På grund av verkningsmekanismen kan SGLT-2-hämmare orsaka en ökning av serumkreatinin, BUN, fosfor och natrium inom veckor efter behandlingsstart, följt av stabilisering av värdena. Rutinmässig utvärdering av njurfunktion, kroppsvikt och hydreringsstatus rekommenderas hos patienter med njursjukdom. Katter med njursjukdom av IRIS stadium 1 och stadium 2 inkluderades i de pivotala kliniska prövningarna.

Ytterligare försiktighetsåtgärder för säker användning:

Undvik kontakt med kattens ögon.

Säkerhet eller effekt av läkemedlet har inte fastställts hos katter som är yngre än 1 år. Urinvägsinfektion kan uppstå på grund av glukosuri, orsakad av diabetes mellitus (DM), eller på grund av effekten av velagliflozin.

Om behandlingsrelaterade biverkningar kvarstår (t.ex. diarré) ska behandling med velagliflozin avbrytas och alternativ behandling för DM övervägas.

Det kan vara nödvändigt att tillfälligt avbryta kattens behandling i kliniska situationer som man vet predisponerar för ketoacidosis (t.ex. aptitlöshet på grund av akut sjukdom eller fasta i samband med operation).

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar läkemedlet till djur:

Förvara den fyllda sprutan utom räckhåll för barn. Detta läkemedel kan orsaka lätt irritation i ögonen. Undvik kontakt med ögonen. Om läkemedlet av misstag kommer i kontakt med ögonen, skölj genast och noggrant med vatten.

Tvätta händerna efter användning.

Oavsiktligt intag av velagliflozin kan orsaka övergående effekter såsom ökning av glukosutsöndring via njurarna, ökad urinvolym, och eventuellt minskning av blodglukoskoncentration. Om du upplever någon biverkning, t.ex. efter oavsiktligt intag, eller om ögonirritation uppstår, sök omedelbart medicinsk rådgivning och visa bipacksedeln eller etiketten för läkaren.

Särskilda försiktighetsåtgärder för skydd av miljön:

Ej relevant.

3.6 Biverkningar

Katt:

Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur):	Diarré eller lös avföring ¹ Polydipsi eller polyuri ² Viktförlust ³ Uttorkning ⁴ Kräkningar ⁵
Vanliga (1 till 10 av 100 behandlade djur):	Diabetesketoacidosis (DKA) ⁶ Diabetesketonuri ⁶ Urinvägsinfektion Hypersalivering ⁷ Hyperkalcemi ⁸

¹ Diarré eller lös avföring kan vara övergående. Stödande behandling kan hjälpa till att lindra gastrointestinala symtom. Om behandlingsrelaterad diarré kvarstår ska behandling avbrytas och alternativa behandlingar övervägas. Se även avsnitt 3.3 och 3.5

² Polydipsi eller polyuri kan förekomma som en del av den underliggande sjukdomen eller kan förstärkas på grund av den osmotiska effekten av velagliflozin.

³ Viktförlust kan förekomma som en del av den underliggande sjukdomen. En initial viktförlust kan uppstå på grund av den glukosuriska effekten av velagliflozin. Om viktförlust kvarstår ska screening för DKA utföras. Se även avsnitt 3.3 och 3.5.

⁴ Vid svår uttorkning krävs screening för DKA. Lämplig stödande väsketillförsel ska ges enligt behov. Se även avsnitt 3.3 och 3.5.

⁵ Kräkningarna är vanligtvis sporadiska och upphör utan specifik behandling. Akut eller mer frekvent kräkning kan också vara ett tecken på klinisk DKA eller andra svåra sjukdomstillstånd och ska undersökas på lämpligt sätt. Se även avsnitt 3.3 och 3.5.

⁶ Vid DKA eller diabetesketonuri: avbryt behandlingen och påbörja insulinbehandling. Fatalet utfall har rapporterats i post-marketing-fall som avser DKA under behandling med Senvelgo. Se även avsnitt 3.3 och 3.5.

⁷ Hypersalivering förekommer vanligtvis endast vid de första administreringstillfällena, omedelbart efter dosering, och kräver inte specifik behandling.

⁸ Hyperkalcemi är vanligtvis mild, med kalciumnivåer som stannar nära referensintervallet, och kräver inte specifik behandling.

Det är viktigt att rapportera biverkningar. Det möjliggör fortlöpande säkerhetsövervakning av ett läkemedel. Rapporter ska, företrädesvis via en veterinär, skickas till antingen innehavaren av godkännande för försäljning eller dennes lokala företrädare eller till den nationella behöriga

myndigheten via det nationella rapporteringssystemet. Se bipacksedeln för respektive kontaktuppgifter.

3.7 Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning

Dräktighet och digivning:

Säkerheten för detta läkemedel har inte fastställts under avel, dräktighet eller laktation. Använd endast i enlighet med ansvarig veterinärs nytta/riskbedömning.

3.8 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsinteraktioner har inte undersökts *in vivo*.

Samtidig behandling med diuretika har inte utvärderats. På grund av den farmakodynamiska effekten av Senvelgo, som kan inducera mild osmotisk diures, kan samtidig behandling med diuretika ha en potentiell synergistisk effekt.

Samtidig användning av Senvelgo och insulin eller andra blodsockersänkande behandlingar har inte undersökts (se avsnitt 3.4).

3.9 Administreringsvägar och dosering

Oral användning.

Den rekommenderade dosen är 1 mg/kg kroppsvikt en gång dagligen.

För katter som tidigare behandlats med insulin/annat antidiabetiskt läkemedel är doseringsregimen densamma. Vid övergång från insulin, utelämna insulinets kvällsdos dagen innan du börjar behandlingen med velagliflozin.

Lösningen dras upp med doseringssprutan som medföljer i förpackningen. Sprutan passar på flaskan och har en skala för kg kroppsvikt. Läkemedlet kan administreras antingen direkt i munnen eller med en liten mängd mat.

Läkemedlet ska ges ungefär vid samma tidpunkt varje dag.

Om en dos missas, ska den ges så snart som möjligt samma dag.

Efter administrering ska flaskan stängas ordentligt med korken.

Sprutan kan rengöras med en ren, torr trasa.

Sprutan har en kroppsviktsskala (kg) med steg om 0,5 kg.

3.10 Symtom på överdosering (och i tillämpliga fall akuta åtgärder och motgift)

I en 90-dagars toleransstudie som utvärderade upprepad dosering av 1, 3 och 5 mg/kg velagliflozin observerades en dosberoende uppmjukning av avföringen.

Hos 9 månader gamla vuxna katter som behandlades med upprepade doser upp till 5 gånger över den rekommenderade dosen 1 mg velagliflozin per kg kroppsvikt under 180 dagar, noterades en minskad viktökning. Därför kan viktökning hos växande katter minska om konsekvent överdosering sker under en lång period. Vattenupptaget ökade under behandling med velagliflozin.

En övergående ökning av medelvärde för triglycerider och ökade medelvärden för kolesterol noterades i alla behandlingsgrupper. Båda var inom respektive referensintervall för tidigare kontroller hos friska djur och är av mindre klinisk betydelse.

3.11 Särskilda begränsningar för användning och särskilda villkor för användning, inklusive begränsningar av användningen av antimikrobiella och antiparasitära läkemedel för att begränsa risken för utveckling av resistens

Ej relevant.

3.12 Karenstider

Ej relevant.

4. FARMAKOLOGISKA UPPGIFTER

4.1 ATCvet-kod:

QA10BK90

4.2 Farmakodynamik

Velagliflozin är en starkt selektiv hämmare av natrium-glukos co-transporter 2 (SGLT-2) som huvudsakligen uttrycks i njurarna. Velagliflozin har också en mindre hämmande effekt på SGLT-1 som huvudsakligen uttrycks i tunntarmen, men uttrycks också på en lägre nivå i njurarna. SGLT-2 är den primära transportören för återupptaget av glukos från urinen, med cirka 90 % av filtrerat glukos återupptaget i njurarna via SGLT-2, och 10 % återupptaget via SGLT-1. Hämmning av SGLT-2 leder till utsöndring av glukos i urinen vilket resulterar i en minskning av förhöjda blodglukosnivåer hos katter med diabetes. Minskning av hyperglykemi observeras vanligtvis inom 7 dagar efter behandlingsstart. En låg nivå av glukos kommer att fortsätta att resorberas via ofullständig hämning av SGLT-1 vilket minskar risken för klinisk hypoglykemi. Denna mindre hämmande effekt på SGLT-1 kan också bidra till dosberoende uppmjukning av avföringen och lös avföring/diarré på grund av uttryck av SGLT-1 i tunntarmen.

I en europeisk klinisk fältstudie utvärderades säkerheten och effekten av 1 mg/kg oralt en gång dagligen administrerat velagliflozin hos katter med diabetes och jämfördes med två gånger dagligen administrerad behandling med porcint insulin godkänt för veterinär användning (individuell dosjustering) i 91 dagar.

Effekten utvärderades efter 45 behandlingsdagar och behandlingen ansågs lyckad om ett djur visade en kombinerad förbättring av minst ett kliniskt tecken relaterat till diabetes (t.ex. vattenupptag, urineringsvolym och frekvens, diabetisk polyneuropati och aptit) och en förbättring av minst en glykemisk laboratorieparameter (medelblodsocker i blodsockerkurvan ≤ 250 mg/dl, min. blodsocker ≤ 160 mg/dl och fruktosamin i serum ≤ 450 $\mu\text{mol/l}$). Behandlingsnaiva såväl som tidigare insulinbehandlade katter med diabetes inkluderades. Studien bekräftade att velagliflozin var icke-inferiört gentemot porcint insulin lente. Graden av lyckad behandling på dag 45 för katter som behandlades en gång dagligen med velagliflozin var 53,7 % medan det var 41,9 % för injektioner med porcint insulin lente två gånger dagligen.

Förbättring i glykemiska laboratorieparametrar observerades hos en större andel av katter som behandlades med velagliflozin jämfört med katter som behandlades med insulin på dag 7 (80 % i velagliflozingruppen, 42 % i insulingruppen) och vid varje efterföljande tidpunkt under hela studien.

I en amerikansk klinisk fältstudie utvärderades säkerheten och effekten av 1 mg/kg/dag velagliflozin hos nydiagnostiserade katter med diabetes samt hos ett begränsat antal katter som tidigare behandlats med insulin. Studiedesignen användes baslinjen som kontroll och alla inskrivna katter fick velagliflozin. I denna studie uppfyllde 88,4% av katterna som behandlades med velagliflozin och inkluderades i effektivitetsanalysen kravet för lyckad behandling på dag 30.

Den sammansatta variabeln ”lyckad behandling” bestod av en förbättring av minst ett kliniskt tecken relaterat till diabetes mellitus (polyuri, polydipsi, oavsiktlig viktnedgång, polyfagi eller diabetisk neuropati) och en förbättring av minst en glykemisk variabel jämfört med screeningbesöket (antingen medelvärdet av blodglukoskurvan, vilket också behövde vara ≤ 300 mg/dl, eller fruktosamin i serum, vilket också behövde vara ≤ 450 $\mu\text{mol/l}$).

4.3 Farmakokinetik