

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Invokana 100 mg filmtabletta
Invokana 300 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Invokana 100 mg filmtabletta

100 mg kanagliflozinnak megfelelő kanagliflozin-hemihidrátot tartalmaz tablettánként.

Ismert hatású segédanyag(ok)

39,2 mg laktóz tablettánként.

Tablettánként kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

Invokana 300 mg filmtabletta

300 mg kanagliflozinnak megfelelő kanagliflozin-hemihidrátot tartalmaz tablettánként.

Ismert hatású segédanyag(ok)

117,78 mg laktóz tablettánként.

Tablettánként kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)

Invokana 100 mg filmtabletta

Sárga, kapszula alakú, kb. 11 mm hosszú tablettá, azonnali hatóanyag-felszabadulású filmtabletta, egyik oldalán „CFZ”, a másik oldalán „100” jelzéssel.

Invokana 300 mg filmtabletta

Fehér, kapszula alakú, kb. 17 mm hosszú tablettá, azonnali hatóanyag-felszabadulású filmtabletta, egyik oldalán „CFZ”, a másik oldalán „300” jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Invokana a nem megfelelően kontrollálható 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőttek kezelésére javallott, a diéta és a testmozgás mellett:

- monoterápiaként, amikor a metformin alkalmazását intolerancia vagy ellenjavallatok miatt nem tartják megfelelőnek
- kiegészítő kezelésként más, diabetes kezelésére szolgáló gyógyszerekkel.

A kezelések kombinációira, a szénhidrátanyagcsere-egyensúlyra (vagy kontrollálhatóságra) és a cardiovascularis eseményekre, valamint a vizsgált populációkra vonatkozó vizsgálati eredményeket lásd 4.4, 4.5 és 5.1 pontban.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A kanagliflozin javasolt kezdő adagja naponta egyszer 100 mg. A 100 mg kanagliflozint toleráló betegeknél, akiknek a számított glomerulus filtrációs rátája (estimated glomerular filtration rate; eGFR) ≥ 60 ml/perc/1,73 m² vagy kreatinin-clearance (CrCl) értéke ≥ 60 ml/perc, az adag naponta egyszer szájon át alkalmazott 300 mg-ra emelhető, amennyiben szorosabb szénhidrátanyagcsere kontrollra van szükség (lásd alább és 4.4 pont).

Óvatosan kell eljárni az adag emelésekor ≥ 75 éves betegeknél, ismert kardiovaszkuláris betegségben szenvedő betegeknél vagy olyan betegeknél, akiknél a kanagliflozin által kiváltott kezdeti diurézis kockázatot jelent (lásd 4.4 pont). A kanagliflozin-kezelés megkezdése előtt az olyan betegeknél, akiknél volumen-depléció áll fenn, az állapot korrigálása javasolt (lásd 4.4 pont).

Amikor a kanagliflozint kiegészítő kezelésként alkalmazzák inzulinnal vagy egy, az inzulin szekréciót fokozó hatóanyaggal (pl. szulfonilurea), akkor a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében megfontolandó az inzulin vagy az inzulin szekréciót fokozó gyógyszer alacsonyabb dózisa (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek (≥ 65 éves)

A vesefunkciót és a volumen-depléció kockázatát figyelembe kell venni (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás

Az adag módosítása nem szükséges olyan betegeknél, akiknek az eGFR értéke 60 ml/perc/1,73m² – < 90 ml/perc/1,73m² vagy CrCl-e 60 ml/perc – < 90 ml/perc.

A kanagliflozint nem szabad elkezdni olyan betegeknél, akiknek az eGFR értéke < 60 ml/perc/1,73m² vagy CrCl-e < 60 ml/perc. A kanagliflozin adagját naponta egyszer 100 mg-ra kell módosítani vagy ezt az adagot kell fenntartani a kanagliflozint toleráló olyan betegeknél, akiknek az eGFR értéke tartósan 60 ml/perc/1,73m² vagy CrCl-e 60 ml/perc alá esik. A kanagliflozin-kezelést abba kell hagyni olyan betegeknél, akiknek az eGFR értéke tartósan 45 ml/perc/1,73m² alatt van vagy CrCl-e tartósan < 45 ml/perc alatt van (lásd 4.4, 4.8, 5.1 és 5.2 pont).

A kanagliflozin nem alkalmazható továbbá végstádiumú vesebetegségben (end-stage renal disease; ESRD) szenvedő valamint dializált betegeknél, mivel az várhatóan hatástalan ilyen populációk esetén (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe vagy közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges az adag módosítása.

A kanagliflozint súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegek körében nem vizsgálták, és ilyen betegnél alkalmazása nem ajánlott (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A kanagliflozin biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra

Az Invokana-t naponta egyszer szájon át, lehetőleg a napi első étkezést megelőzően kell bevenni. A tablettákat egészben kell lenyelni.

Ha egy adag kimaradt, azt a lehető leghamarabb pótolni kell, amint a beteg észreveszi, azonban ugyanazon a napon nem szabad kétszeres adagot bevenni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Vesekárosodás

A kanagliflozin hatásossága függ a veseműködéstől, és hatásossága kisebb az olyan betegeknél, akiknek a veseműködése közepes mértékben beszűkült, és az olyan betegeknél valószínűleg elmarad, akiknek súlyosan beszűkült a veseműködése (lásd 4.2 pont).

Az $eGFR < 60$ ml/perc/1,73 m² vagy $CrCl < 60$ ml/perc értékű betegeknél nagyobb gyakorisággal jelentettek volumen-deplációval összefüggő mellékhatásokat (pl.: posturalis szédülés, orthostaticus hypotensio, hypotensio), főképpen a 300 mg-os adaggal. Továbbá ezeknél a betegeknél több esetben jelentettek emelkedett káliumszintet és a szérum kreatinin és a vér urea nitrogén (blood urea nitrogen, BUN) nagyobb mértékű emelkedését jelentették (lásd 4.8 pont).

Ezért naponta egyszer 100 mg-ra kell korlátozni a kanagliflozin adagját az olyan betegeknél, akiknek az $eGFR$ értéke < 60 ml/perc/1,73m² vagy $CrCl-e < 60$ ml/perc, továbbá a kanagliflozin nem alkalmazható olyan betegeknél, akiknek az $eGFR$ értéke < 45 ml/perc/1,73m² vagy $CrCl-e < 45$ ml/perc. A kanagliflozint súlyosan beszűkült veseműködésű ($eGFR < 30$ ml/perc/1,73m² vagy $CrCl < 30$ ml/perc) vagy a végstádiumú vesebetegségben (ESDR) szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

A veseműködés monitorozása az alábbiak szerint javasolt:

- a kanagliflozin elkezdése előtt és azt követően legalább évente (lásd 4.2, 4.8, 5.1 és 5.2 pont);
- az olyan gyógyszer egyidejű alkalmazásának elkezdése előtt, ami csökkenti a veseműködést, majd azt követően rendszeres időközönként;
- a közepes mértékben beszűkült veseműködést megközelítő vesefunkció esetén legalább 2 – 4 alkalommal évente. Ha a vesefunkció tartósan $eGFR < 45$ ml/perc/1,73m² vagy $CrCl < 45$ ml/perc alá esik, akkor a kanagliflozin-kezelést abba kell hagyni.

Alkalmazás olyan betegeknél, akiknél fennáll a volumen-deplációval összefüggő mellékhatások kockázata

Hatásmechanizmusa miatt a kanagliflozin a glükóz vizelettel történő kiválasztódásának (urinary glucose excretion; UGE) növelésével ozmotikus diurézist okoz, ami csökkentheti az intravaszkuláris térfogatot és a vérnyomást (lásd 5.1 pont). A kanagliflozin kontrollos klinikai vizsgálataiban emelkedett a volumen-deplációval kapcsolatos mellékhatások (pl. posturalis szédülés, orthostaticus hypotensio, hypotensio) száma, amelyeket a 300 mg-os adag alkalmazásakor gyakrabban figyeltek meg, és leggyakrabban a kezelés első három hónapjában léptek fel (lásd 4.8 pont).

Óvatosság szükséges olyan betegeknél, akiknél kockázatot jelenthet a kanagliflozin által kiváltott vérnyomás esés, mint például az ismert kardiovaszkuláris betegségben szenvedő, $eGFR < 60$ ml/perc/1,73m² értékű, kórelőzményében hypotensio és vérnyomáscsökkentő kezelést kapó, diuretikus kezelésben részesülő vagy idős (≥ 65 éves) betegek (lásd 4.2 és 4.8 pont).

A volumen-depláció következtében többnyire az $eGFR$ átlagának kismértékű csökkenését figyelték meg a kanagliflozin-kezelés megkezdését követő első 6 hétben. Az ismert intravaszkuláris térfogat csökkenésre érzékenyebben reagáló betegeknél néha az $eGFR$ nagyobb mértékű csökkenését ($> 30\%$) figyelték meg, ami idővel javult, és ritkán vezetett a kanagliflozin-kezelés megszakításhoz (lásd 4.8 pont).

A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy jelentsék a volumen-depláció tüneteit. Nem ajánlott a kanagliflozin alkalmazása kacs-diuretikummal kezelt betegeknél (lásd 4.5 pont) vagy akiknél volumen-depláció áll fenn, pl. akut betegség miatt (pl. gastrointestinalis betegség).

Kanagliflozinnal kezelt betegeknél, olyan társuló állapotok esetében, melyek volumen-depléciót eredményezhetnek (mint pl. gastrointestinalis betegség), a volumen státusz (pl. fizikális vizsgálat, vérnyomásmérés, vesefunkciót ellenőrző vizsgálatokat is magában foglaló laboratóriumi vizsgálatok) és a szérum elektrolitok gondos monitorozása ajánlott. Olyan betegeknél, akiknél a kanagliflozin-kezelés mellett volumen-depléció alakul ki, az állapot rendeződéséig megfontolandó a kanagliflozin-kezelés átmeneti megszakítása. A kezelés megszakítása esetén a glükóz gyakoribb monitorozása szükséges.

Diabeteses ketoacidosis

Diabeteses ketoacidosis (DKA) ritka eseteit, köztük életveszélyes és halálos eseteket is jelentettek az SGLT2-inhibitorokkal kezelt betegeknél, beleértve a kanagliflozint is. Számos esetben az állapot megjelenése atípusos volt, a vércukorértékek mindössze közepes mértékű, 14 mmol/l (250 mg/dl) alatti emelkedésével. Nem ismert, hogy a diabeteses ketoacidosis nagyobb valószínűséggel jelentkezik-e a magasabb kanagliflozin dózisok esetén.

A diabeteses ketoacidosis kockázatát a nem specifikus tünetek, mint például a hányinger, hányás, étvágytalanság, hasi fájdalom, fokozott szomjúság, nehézlégzés, zavartság, szokatlan fáradtság vagy álmosság esetén mérlegelni kell. Ezeknek a tüneteknek a megjelenése esetén – a vércukorszintre való tekintet nélkül – a betegeknél a ketoacidosis azonnal vizsgálni kell.

Azoknál a betegeknél, akiknél diabeteses ketoacidosisra van gyanú, vagy azt diagnosztizálták, a kanagliflozin-kezelést azonnal abba kell hagyni.

A kezelést nagy műtéti beavatkozás vagy akut, súlyos betegség miatt hospitalizált betegeknél meg kell szakítani. A kanagliflozin-kezelést mindkét esetben újra lehet kezdeni, ha a beteg állapota stabilizálódott.

A kanagliflozin elkezdésekor a beteg anamnézisében szereplő, a ketoacidosisra esetleg predisponáló tényezőket mérlegelni kell.

A következők tartozhatnak azok közé a betegek közé, akiknél magasabb lehet a diabeteses ketoacidosis kockázata: alacsony béta-sejt funkciós rezerv kapacitású betegek (pl. 2-es típusú diabeteses, alacsony C-peptidszintű betegek vagy látens autoimmun diabetes felnőtteknél (LADA) vagy olyan betegek, akiknek az anamnézisében pancreatitis szerepel), olyan betegségben szenvedő betegek, ami korlátozott táplálékbevitelhez vagy súlyos dehidratációhoz vezet, azok a betegek, akiknél lecsökkentették az inzulin dózisokat, valamint azok a betegek, akiknél egy akut betegség, műtét vagy alkoholabúzus miatt fokozott az inzulinigény. Az SGLT2-inhibitorokat ezeknél a betegeknél óvatosan kell alkalmazni.

Az SGLT2-inhibitor-kezelés ismételt elkezdése azoknál a betegeknél, akiknél a korábbi SGLT2-inhibitor-kezelés alatt diabeteses ketoacidosis alakult ki, nem javasolt, csak akkor, ha egy egyértelmű kiváltó tényezőt azonosítottak, és megszüntették azt.

A kanagliflozin biztonságosságát és hatásosságát az 1-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél nem igazolták, és a kanagliflozint nem szabad 1-es típusú diabetesben szenvedő beteg kezelésére alkalmazni. A klinikai vizsgálatokból származó, korlátozott mennyiségű adat arra utal, hogy a diabeteses ketoacidosis előfordulása gyakori, amikor az 1-es típusú diabetesben szenvedő betegeket SGLT2-inhibitorokkal kezelik.

Alsó végtagi amputációk

Az igazoltan cardiovascularis betegségben szenvedő vagy a cardiovascularis betegségek legalább két kockázati tényezőjével rendelkező, 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél a kanagliflozin hosszú távú klinikai vizsgálataiban az alsó végtagi amputáció (elsősorban nagylábujj és lábközépcsont-szintű) kockázatának megközelítőleg 2-szeres emelkedését figyelték meg a kanagliflozinnal kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). Mivel a háttérmechanizmust nem állapították meg, az amputáció általános kockázati tényezőin kívüli kockázati tényezők nem ismertek.

Az Invokana-kezelés megkezdése előtt mérlegelni kell a beteg kórelőzményében az amputáció kockázatát növelő tényezőket. Óvintézkedésként mérlegelni kell az amputációs események magasabb kockázatával bíró betegek körültekintő monitorozását, és a betegeknek szóló, a rutinszerű, megelőző lábápolás és a megfelelő hidratálás fontosságáról nyújtott tanácsadást. Az Invokana-kezelés leállítását is mérlegelhető az olyan betegeknel, akiknél amputáció előtti események alakulnak ki, mint például az alsó végtag bőrének ulcusa, fertőzés, osteomyelitis vagy gangrena.

Emelkedett haematocrit-érték

Kanagliflozin-kezelés mellett emelkedett haematocrit-értéket figyeltek meg (lásd 4.8 pont), ezért az emelkedett haematocrit-értékű betegeknel gondos megfigyelés indokolt.

Idősek (≥ 65 éves)

Idős betegeknel a volumen-deplécio kockázata magasabb lehet, nagyobb valószínűséggel kezelik őket diuretikumokkal és veseműködésük beszűkülhet. A ≥ 75 éves betegeknel a volumen-deplécióval összefüggő mellékhatások (pl. posturalis szédülés, orthostaticus hypotensio, hypotensio) magasabb incidenciáját jelentették. Továbbá az eGFR nagyobb mértékű csökkenését jelentették ezeknel a betegeknel (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Gombás genitális fertőzések

Összhangban a nátrium-glükóz ko-transzporter 2 (sodium glucose co-transporter 2; SGLT2) gátló hatásmechanizmussal, és a glükóz vizelettel történő fokozott kiválasztódásával, a kanagliflozinnal végzett klinikai vizsgálatokban nőknél vulvovaginalis candidiasist, férfiaknál balanitis vagy balanoposthitis jelentettek (lásd 4.8 pont). A fertőzés nagyobb valószínűséggel alakult ki korábban gombás genitális fertőzésben szenvedő nőknél és férfiaknál. Balanitis vagy balanoposthitis elsősorban circumcisió után nem esett férfiaknál fordult elő, ami bizonyos körülmények között phimosis és/vagy circumcisiót eredményezett. A gombás genitális fertőzések többségét az Invokana-kezelés folytatása mellett az orvos által rendelt vagy a beteg által választott helyi gombaellenes készítményekkel kezelték.

Szívelégtelenség

A NYHA (New York Heart Association) III stádiumú betegekkel szerzett tapasztalat korlátozott, és nincs klinikai vizsgálatokban szerzett tapasztalat a kanagliflozin alkalmazásával NYHA IV stádiumú betegek esetén.

Laboratóriumi vizeletvizsgálatok

Hatásmechanizmusa következtében a kanagliflozint szedő betegek vizeletének glükóz vizsgálata pozitív.

Laktóz intolerancia

A tabletták laktózt tartalmaznak. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz-intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Farmakodinámiás kölsönhatások

Diuretikumok

A kanagliflozin kiegészítheti a diuretikumok hatását, és növelheti a dehidráció és a hypotensio kockázatát (lásd 4.4 pont).

Inzulin és az inzulin szekréciót fokozó gyógyszerek

Az inzulin és az inzulin szekréciót fokozó gyógyszerek, mint például a szulfonilureák hypoglykaemiát okozhatnak. Ezért kanagliflozinnal kombinált alkalmazás esetén a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében alacsonyabb dózisú inzulinra vagy inzulin szekréciót fokozó gyógyszerre lehet szükség (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Farmakokinetikai kölcsönhatások

Más gyógyszerek hatása a kanagliflozinra

A kanagliflozin metabolizmusa elsősorban az UDP-glükuronozil-transzferáz 1A9 (UGT1A9) és 2B4 (UGT2B4) által mediált glükuronid konjugáción keresztül megy végbe. A kanagliflozint a P-glycoprotein (P-gp) és az emlőrák rezisztencia fehérje (Breast Cancer Resistance Protein; BCRP) transzportálja.

Enzim indukáló szerek (pl.: lyukaslevelű orbáncfű [*Hypericum perforatum*], rifampicin, barbiturátok, fenitoin, karbamazepin, ritonavir, efavirenz) fokozhatják a kanagliflozin csökkent expozícióját. A kanagliflozin és rifampicin (ami különböző aktív transzporterek és gyógyszer-metabolizáló enzimek induktora) egyidejű alkalmazását követően a kanagliflozin szisztémás expozíció (AUC) 51%-os, a csúcs plazmakoncentráció (C_{max}) 28%-os csökkenését figyelték meg. A kanagliflozin-expozíciók ilyen mértékű csökkenései csökkenthetik a hatásosságot.

Amikor kanagliflozint együtt kell alkalmazni ezen UGT enzimek és transzport proteinek kombinált induktoraival, a kanagliflozinra adott válasz értékelésére a szénhidrátanyagcsere-egyensúly monitorozása szükséges. Amikor kanagliflozint ezen UGT enzimek egy induktorával együtt kell alkalmazni, megfontolandó az adag napi egyszeri 300 mg-ra emelése, ha a beteg tolerálja a kanagliflozin napi egyszeri 100 mg-os adagját, az eGFR értéke ≥ 60 ml/perc/1,73 m² vagy CrCl-e > 60 ml/perc valamint a szénhidrátanyagcsere-egyensúly további beállítása szükséges. Az eGFR 45 ml/perc/1,73 m² és < 60 ml/perc/1,73 m² közötti vagy CrCl-e 45 ml/perc és < 60 ml/perc közötti betegeknél, akik naponta egyszer 100 mg kanagliflozin és egyidejű UGT enzim induktor kezelésben részesülnek más vércukorszint-csökkentő kezelést kell megfontolni, ha a szénhidrátanyagcsere-egyensúly további beállítása szükséges (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A kolesztiramin potenciálisan csökkentheti a kanagliflozin expozíciót. Az abszorpcióra kifejtett lehetséges kölcsönhatás minimalizálása érdekében a kanagliflozint egy epesavkötő szer bevétele előtt legalább 1 órával vagy azt követően 4 - 6 órával kell adagolni.

Az interakciós vizsgálatok azt mutatják, hogy a metformin, hidroklorotiazid, orális fogamzásgátlók (etinil-ösztadiol és levonorgesztrel), ciklosporin és/vagy probenecid nem módosítják a kanagliflozin, farmakokinetikáját.

A kanagliflozin más gyógyszerekre gyakorolt hatásai

Digoxin

A naponta egyszer, 7 napon át adott 300 mg kanagliflozin és a digoxin egyszeri 0,5 mg-os adagját 6 napon át követő 0,25 mg-os adag együttes alkalmazása a digoxin AUC-érték 20%-os, a C_{max} -érték 36%-os emelkedését eredményezte, feltehetően a P-gp gátlása miatt. A kanagliflozin P-gp gátlását figyelték meg *in vitro*. Megfelelően monitorozni kell a digoxin vagy más szívglikozid (pl. digitoxin) kezelésben részesülő betegeket.

Dabigatrán

A kanagliflozin (gyenge P-gp gátló) hatását dabigatrán etexilát (P-gp szubsztrát) egyidejű alkalmazásakor nem vizsgálták. Mivel a dabigatrán koncentrációk emelkedhetnek kanagliflozin jelenlétében, dabigatrán és kanagliflozin egyidejű alkalmazásakor monitorozás (vérzés vagy anaemia jeleinek keresése) szükséges.

Szimvasztatin

A naponta egyszer, 6 napon át adott 300 mg kanagliflozin és az egyszeri 40 mg szimvasztatin (CYP3A4-szubsztrát) együttes alkalmazása a szimvasztatin AUC-érték 12%-os, a C_{max} -érték 9%-os, a szimvasztatin-sav AUC-érték 18%-os, a C_{max} -érték 26%-os emelkedését eredményezte. A szimvasztatin és szimvasztatin-sav expozíció emelkedése nem tekinthető klinikailag jelentősnek.

Nem zárható ki a kanagliflozin BCRP gátló hatása a vékonybélben, ezért BCRP által transzportált gyógyszerek, mint néhány sztatín, pl.: rozuvasztatin és bizonyos daganat ellenes gyógyszerek emelkedett expozíciója fordulhat elő.

Interakciós vizsgálatokban a kanagliflozin dinamikus egyensúlyi állapotban nincs klinikailag jelentős hatással a metformin, orális fogamzásgátlók (etinil-ösztadiol és levonorgesztrel), glibenklamid, paracetamol, hidroklorotiazid vagy warfarin farmakokinetikájára.

A gyógyszer/laboratóriumi vizsgálatok eredményeire kifejtett zavaró hatás

1,5-anhidroglucitol mérése (1,5 AG)

Az Invokana által növelt, vizelettel történő glükóz excretio megtévesztően csökkentheti az 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG) szinteket, így az 1,5-anhidroglucitol mérése megbízhatatlan eredményt ad a szénhidrátanyagcsere-egyensúly tekintetében. Ezért kanagliflozin kezelésben részesülő betegeknel a szénhidrátanyagcsere-egyensúly megítélésére az 1,5-AG mérése nem használható. A további részletek tekintetében javasolható az 1,5-AG teszt gyártójával való kapcsolatfelvétel.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A kanagliflozin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre adat. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A kanagliflozin alkalmazása nem javallt terhesség alatt. Terhesség kimutatásakor a kanagliflozin-kezelést abba kell hagyni.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a kanagliflozin vagy annak metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakodinámiai / toxikológiai adatok a kanagliflozin metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe, valamint a szoptatott utódokra gyakorolt, farmakológiai mediált hatások kialakulását igazolták (lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A kanagliflozin alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt.

Termékenység

A kanagliflozin humán termékenységre kifejtett hatását nem vizsgálták. Állatkísérletekben nem figyeltek meg a fertilitásra gyakorolt hatásokat (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A kanagliflozin nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban a betegeket figyelmeztetni kell a hypoglykaemia kockázatára, amikor a kanagliflozint inzulinhoz vagy egy inzulin szekréciót fokozó gyógyszerhez adják kiegészítésként, továbbá a volumen-deplécióval összefüggő mellékhatások, mint a posturalis szédülés fokozott kockázatára (lásd 4.2, 4.4 és 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A kanagliflozin biztonságosságát 18 248, 2-es típusú diabetesben szenvedő beteg esetében értékelték, beleértve a kanagliflozinnal kezelt 11 078 és komparátorral kezelt 7 170 beteget, akik a gyógyszert, 14 kettős-vak, kontrollos fázis III-as és fázis IV-es klinikai vizsgálat során kapták. Összesen 10 134 beteget kezelték két dedikált cardiovascularis vizsgálatban, átlag 149 héten keresztül (a CANVAS vizsgálatban 223 és a CANVAS-R vizsgálatban 94 héten keresztül) és 8114 beteget kezelték 12 kettős-vak, kontrollos, fázis III-as és fázis IV-es vizsgálatban, átlag 49 héten keresztül történő követéssel.

A biztonságosság és tolerálhatóság elsődleges értékelését négy, 26 hetes placebo-kontrollos klinikai vizsgálat (monoterápia és metformint, metformin és egy szulfonilureát valamint metformin és pioglitazont kiegészítő kezelés) összesített adatán (n = 2313) végezték. A kezelés alatt leggyakrabban jelentett mellékhatások voltak: hypoglykaemia inzulinnal vagy egy szulfonilureával kombinált kezelés esetén, vulvovaginalis candidiasis, húgyúti fertőzés és polyuria vagy pollakisuria (azaz: gyakori vizelés). A mellékhatások, amelyek ezekben a vizsgálatokban a kanagliflozin-kezelést kapó összes beteg $\geq 5\%$ -ánál vezettek a kezelés abbahagyásához: vulvovaginalis candidiasis (nőbetegek 0,7%-a) és balanitis vagy balanoposthitis (férfi betegek 0,5%-a) voltak. A jelentett mellékhatások értékelésére, a mellékhatások beazonosítása érdekében további biztonságossági értékeléseket a kanagliflozin teljes vizsgálati programjából (placebo- és aktív kontrollos vizsgálatok) származó adatok (beleértve a hosszútávú adatokat) felhasználásával végeztek (lásd 1. táblázat) (lásd 4.2, 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A placebo- és aktív-kontrollos vizsgálatok összesített elemzésekor az alábbi, 1. táblázatban felsorolt mellékhatásokat azonosították. A kanagliflozin forgalomba hozatalát követő, világszerte történő alkalmazása során jelentett mellékhatásokat szintén a táblázat tartalmazza. Az alább felsorolt mellékhatások gyakoriság és szervrendszeri kategória szerint kerültek osztályozásra. A gyakoriság meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat: A placebo^a és aktív-kontrollos vizsgálatokban^a és a forgalomba hozatalt követően észlelt mellékhatások (MeDRA) táblázatos felsorolása

Szervrendszer Gyakoriság	Mellékhatás
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>	
ritka	anaphylaxiás reakció ^d
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>	
nagyon gyakori	hypoglykaemia inzulinnal vagy szulfonilureával együtt alkalmazva ^{***}
nem gyakori	dehidráció*
ritka	diabetikus ketoacidosis ^{**} . ^d
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	posturalis szédülés*, ájulás*
<i>Érbetegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	hypotensio*, orthostaticus hypotensio*
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	
gyakori	székrekedés, szomjúság ^b , hányinger
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>	
nem gyakori	bőrkiütés ^c , urticaria
ritka	angiooedema ^d
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>	
nem gyakori	csonttörés ^e
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>	
gyakori	polyuria vagy pollakisuria ^f , húgyúti fertőzés ^{***} (pyelonephritist és urosepsist jelentettek a forgalomba hozatalt követően)
nem gyakori	veseelégtelenség ^d (elsősorban volumen-deplációval összefüggésben)
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</i>	
nagyon gyakori	vulvovaginalis candidiasis ^{**} . ^g
gyakori	balanitis vagy balanoposthitis ^{**} . ^h
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>	
gyakori	dyslipidaemia ⁱ , emelkedett haematocrit-érték ^{**} . ^j

nem gyakori	emelkedett szérumban kreatinin ^{**k} , emelkedett szérumban húgysav ^{**l} , emelkedett szérumban kálium ^{**m} , emelkedett szérumban foszfát ⁿ
Sebészeti és egyéb orvosi beavatkozások és eljárások	
nem gyakori	alsó végtagi amputációk (elsősorban nagylábujj és lábközépcsont-szintű) különösen a szívbetegség nagy kockázatának kitett betegek ^{**}

* Volumen-deplációval összefüggő; lásd 4.4 pont és lásd a mellékhatás leírását alább.

** Lásd 4.4 pont és lásd a mellékhatás leírását alább.

*** Lásd a mellékhatás leírását alább.

- a A biztonságossági adatok az egyedi pivotális vizsgálatokból (beleértve a közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegek; idős betegek [≥ 55 -től ≤ 80 éves korig]; emelkedett kardiiovaszkuláris kockázatú betegek bevonásával végzett vizsgálatok) a mellékhatások általánosságban azonosak voltak a táblázatban foglalt mellékhatásokkal.
- b Szomjúság tartalmazza: szomjúság, szájszárazság és polydipsia meghatározásait.
- c A bőrkiütés tartalmazza: erythematosus bőrkiütés, generalizált bőrkiütés, macularis bőrkiütés, maculo-papuláris bőrkiütés, papularis bőrkiütés, viszkető bőrkiütés és vesicularis bőrkiütés meghatározásokat.
- d A kanagliflozinnal a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalaton alapul.
- e Csonttöréssel összefüggő; lásd a mellékhatás leírását alább.
- f Polyuria vagy pollakisuria tartalmazza: polyuria, pollakisuria, sürgető vizeletelési inger, nocturia és megnövekedett vizeletmennyiség meghatározásokat.
- g A vulvovaginális candidiasis tartalmazza: vulvovaginális candidiasis, vulvovaginális gombás fertőzés, vulvovaginitis, vaginális fertőzés, vulvitis és gombás genitális fertőzés meghatározásokat.
- h Balanitis vagy balanoposthitis tartalmazza: balanitis, balanoposthitis, balanitis candida és gombás genitális fertőzések meghatározásokat.
- i A kindulási értékhez képest mért %-os átlagos emelkedések kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg *versus* placebo voltak: összkoleszterin 3,4% és 5,2% *versus* 0,9%; HDL-koleszterin 9,4% és 10,3% *versus* 4,0%; LDL-koleszterin 5,7% és 9,3% *versus* 1,3%; nem-HDL-koleszterin 2,2% és 4,4% *versus* 0,7%; trigliceridek 2,4% és 0,0% *versus* 7,6%.
- j A haematocrit átlagos változása a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest 2,4% és 2,5% volt a kanagliflozin 100 mg és 300 mg, míg 0,0% a placebo esetén.
- k A kreatinin átlagos %-os változása a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest 2,8% és 4,0% volt a kanagliflozin 100 mg és 300 mg, míg 1,5% a placebo esetén.
- l A vér urea nitrogén átlagos %-os változása a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest 17,1% és 18,0% volt a kanagliflozin 100 mg és 300 mg, míg 2,7% a placebo esetén.
- m A szérumban kálium átlagos %-os változása a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest 0,5% és 1,0% volt a kanagliflozin 100 mg és 300 mg, míg 0,6% a placebo esetén.
- n A szérumban foszfát átlagos %-os változása a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest 3,6% és 5,1% volt a kanagliflozin 100 mg és 300 mg, míg 1,5% a placebo esetén.

Válogatott mellékhatások leírása

Alsó végtagi amputáció

Az igazoltan cardiovascularis betegségben szenvedő vagy a cardiovascularis betegségek legalább két kockázati tényezőjével rendelkező, 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek^{**}nél a kanagliflozin az alsó végtagi amputáció kockázatának megközelítőleg 2-szeres emelkedésével járt, amint azt a két nagyméretű, hosszú távú randomizált, placebo-kontrollos, 10 134 beteget értékelő vizsgálatból, a CANVAS-ból és CANVAS-R-ből álló Integrált CANVAS Programban kiderült. Az aránytalanság már az első 26 hetes kezelés alatt megjelent. A CANVAS- és a CANVAS-R-vizsgálatban részt vevő betegeket átlagosan sorrendben 5,7 évig és 2,1 évig követték. Tekintet nélkül a kanagliflozin- vagy a placebo-kezelésre, az amputáció kockázata azoknál a betegek^{**}nél volt a legmagasabb, akiknél a vizsgálat megkezdésekor felvett anamnézisben korábbi amputáció, perifériás érbetegség és neuropathia szerepelt. Az alsó végtagi amputáció kockázata nem volt dóziszfüggő. Az Integrált CANVAS Program amputációs eredményeit a 2. táblázat mutatja. Egy másik, kanagliflozinnal 2-es típusú diabetesben végzett vizsgálatban, amelybe 8114 betegből álló, diabeteses átlagpopulációt vontak be, a kontrollokhoz képest nem észleltek az alsó végtagi amputáció kockázatában megmutatkozó különbséget.

2. táblázat: Az amputáció integrált analízise a CANVAS- és a CANVAS-R-vizsgálatban

	placebo N = 4344	kanagliflozin N = 5790
Az összes olyan beteg száma, akiknél esemény következett be, n (%)	47 (1,1)	140 (2,4)
Incidencia arány (100 beteg-évenként)	0,34	0,63
HR (95%-os CI) vs. placebo		1,97 (1,41, 2,75)
Minor amputáció, n (%) [*]	34/47 (72,3)	99/140 (70,7)
Major amputáció, n (%) [†]	13/47 (27,7)	41/140 (29,3)

Megjegyzés: Az előfordulási gyakoriság azoknak a betegeknek a számán alapul, akiknek legalább egy amputációjuk volt, és nem az összes amputációs esemény számán. A betegek követését az 1. naptól az első amputációs esemény dátumáig számították. A betegek egy részénél egynél több amputáció történt. A minor és a major amputációk százalékaránya minden egyes betegnél a legmagasabb szintű amputáción alapul.

* Nagylábujj és lábközépcsont-szintű

† Boka, térd alatti és térd feletti

Azok közül a betegek közül, akiknek amputációjuk volt, a nagylábujj és lábközépcsont-szintű volt a leggyakoribb lokalizáció (71%) mindkét terápiás csoportban (lásd 2. táblázat). Többszörös amputációt (melyek némelyike mindkét alsó végtagot érintette) nem gyakran, és mindkét terápiás csoportban hasonló arányban figyeltek meg.

Az alsó végtagi fertőzések, diabeteses lábfekélyek, a perifériás verőérbetegség és a gangrena voltak azok a leggyakoribb orvosi események, amelyek mindkét terápiás csoportban szükségessé tették az amputációt (lásd 4.4 pont).

A volumen-deplécióval összefüggő mellékhatások

A négy, 26 hetes, placebo-kontrollos vizsgálat összesített elemzésekor a volumen-deplécióval összefüggő összes mellékhatás (pl. posturalis szédülés, orthostaticus hypotensio, hypotensio, dehidráció és syncope) gyakorisága 100 mg kanagliflozin-kezelés mellett 1,2%, 300 mg kanagliflozin-kezelés mellett 1,3% és a placebo-kezelés mellett 1,1% volt. A két, aktív-kontrollos vizsgálatban a kanagliflozin-kezeléssel összefüggő gyakoriság a komparátorokéhoz hasonló volt.

Az egyik, a kanagliflozinnal végzett, hosszú távú cardiovascularis vizsgálatban (CANVAS), amelyben a betegek általában idősebbek voltak, és a diabétesszel összefüggő szövődmények aránya magasabb volt, a volumen-deplécióval összefüggő mellékhatások incidencia aránya a napi egyszeri 100 mg kanagliflozin mellett 2,3, a 300 mg kanagliflozin mellett 2,9 és a placebo esetén 1,9 esemény volt, 100 betegre vetítve.

Az ezekkel a mellékhatásokkal összefüggő kockázati tényezők értékelésére 13, kontrollos, fázis III és fázis IV, a kanagliflozin mindkét adagjával folytatott vizsgálat betegeinek nagyobb összesített elemzését (N = 12 441) végezték el. Ebben az összesített elemzésben ezeknek a mellékhatásoknak a gyakorisága általában magasabb volt kacs-diuretikumokkal kezelt betegek, a vizsgálat megkezdésekor 30 ml/perc/1,73 m² – < 60 ml/perc/1,73 m² eGFR értékű betegek, illetve a 75 éves vagy annál idősebb betegek esetén. A kacs-diuretikumokkal kezelt betegeknél az előfordulási gyakoriság aránya a napi egyszeri 100 mg kanagliflozin mellett 5,0, a 300 mg kanagliflozin mellett 5,7, míg a kontroll csoportban 4,7 esemény volt, 100 betegévnnyi expozícióra vetítve. A vizsgálat megkezdésekor 30 ml/perc/1,73 m² – < 60 ml/perc/1,73 m² eGFR értékű betegeknél az előfordulási gyakoriság aránya a napi egyszeri 100 mg kanagliflozin mellett 5,2, a 300 mg kanagliflozin mellett 5,4, míg a kontroll csoportban 3,1 esemény volt, 100 betegévnnyi expozícióra vetítve. A 75 éves vagy annál idősebb betegeknél az előfordulási gyakoriság aránya a napi egyszeri 100 mg kanagliflozin mellett 5,3, a 300 mg kanagliflozin mellett 6,1, míg a kontroll csoportban 2,4 esemény volt, 100 betegévnnyi expozícióra vetítve (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A kizárólagosan cardiovascularis irányú vizsgálatban és a nagyobb összesített elemzésben nem emelkedett a kanagliflozin-kezelés mellett a volumen-depléció miatt abbahagyott kezelések és a volumen-deplécióval összefüggő súlyos mellékhatások száma.

Hypoglykaemia inzulinhoz vagy inzulin szekréciót fokozó gyógyszerhez kiegészítésként adott kezelés esetén

A hypoglykaemia gyakorisága alacsony (megközelítőleg 4%) volt a kezelési csoportokban, beleértve a placebót is, amikor monoterápiaként vagy kiegészítő kezelésként metforminhoz adták. Amikor a kanagliflozint inzulinhoz adták, hypoglykaemiát 49,3%, 48,2%, és 36,8%-ban figyeltek meg 100 mg kanagliflozinnal, 300 mg kanagliflozinnal, illetve placebóval kezelt betegeknél, és súlyos fokú hypoglykaemia 1,8%, 2,7%, és 2,5%-ban fordult elő 100 mg kanagliflozinnal, 300 mg kanagliflozinnal, illetve placebóval kezelt betegeknél. Amikor a kanagliflozint egy szulfonilureával végzett kezeléshez adták, hypoglykaemiát 4,1%, 12,5%, és 5,8%-ban figyeltek meg 100 mg kanagliflozinnal, 300 mg kanagliflozinnal, illetve placebóval kezelt betegeknél (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Gombás genitális fertőzések

Vulvovaginális candidiasist (beleértve a vulvovaginitist és a vulvovaginális gombás fertőzést) jelentettek 100 mg kanagliflozinnal és 300 mg kanagliflozinnal kezelt nőbetegek 10,4%, illetve 11,4%-ánál a placebóval kezelt nőbetegek 3,2%-ához képest. A jelentett vulvovaginalis candidiasis többsége a kanagliflozin-kezelés első négy hónapjában fordult elő. A kanagliflozint szedő nőbetegek 2,3%-a tapasztalt egynél több fertőzést. Összességében vulvovaginalis candidiasis miatt az összes nőbeteg 0,7%-a hagyta abba a kanagliflozin-kezelést (lásd 4.4 pont). A CANVAS Programban a fertőzés medián időtartama hosszabb volt a kanagliflozin csoportban, mint a placebo csoportban.

Candida balanitis vagy balanoposthitis fordult elő a férfi betegeknél, sorrendben 2,98 és 0,79 esemény/100 betegév arányban a kanagliflozin és a placebo mellett. A kanagliflozint szedő férfi betegek 2,4%-ának volt egynél több fertőzése. A kanagliflozin férfi betegek általi, candida balanitis vagy balanoposthitis miatti abbahagyása 0,37 esemény/100 betegév arányban fordult elő. Phimosisoról sorrendben 0,39 és 0,07 esemény/100 betegév arányban számoltak be a kanagliflozin és a placebo mellett. Circumcisiót sorrendben 0,31 és 0,09 esemény/100 betegév arányban végeztek be a kanagliflozin és a placebo mellett (lásd 4.4 pont).

Húgyúti fertőzések

Húgyúti fertőzéseket gyakrabban jelentettek kanagliflozin 100 mg és 300 mg esetén (5,9% versus 4,3%) a placebo 4,0%-hoz képest. A fertőzések többsége enyhe vagy közepes fokú volt, súlyos mellékhatások megjelenésének növekedése nélkül. A kanagliflozin-kezelés folytatása mellett a betegek reagáltak a standard kezelésekre.

Csonttörés

Egy cardiovascularis vizsgálatban (CANVAS) 4327, igazolt vagy a cardiovascularis betegségek legalább két cardiovascularis kockázatával bíró, kezelt beteg esetén az összes, igazolt csonttörés előfordulási gyakoriságának aránya sorrendben 1,6, 1,8 és 1,1 volt 100 követési betegév alatt a 100 mg kanagliflozin, a 300 mg kanagliflozin és a placebo esetén, és a csonttörés kapcsán megfigyelhető aránytalanság kezdetben a kezelés első 26 hetében alakult ki. Egy második cardiovascularis vizsgálatban (CANVAS-R) 5807, igazolt vagy a cardiovascularis betegségek legalább két cardiovascularis kockázatával bíró, kezelt beteg esetén az összes, igazolt csonttörés előfordulási gyakoriságának aránya sorrendben 1,1 és 1,3 esemény volt 100 követési betegév alatt a kanagliflozin és a placebo esetén. Egy másik, kanagliflozinnal 2-es típusú diabetesben végzett vizsgálatban, amelybe egy 8114 betegből álló, diabeteses átlagpopulációt vontak be, a kontrollokhoz képest nem észleltek a csonttörés kockázatában megmutatkozó különbséget. Az összes, igazolt csonttörés előfordulási gyakoriságának aránya sorrendben 1,2 és 1,1 esemény volt 100 követési betegév alatt a kanagliflozin és a kontroll esetén. A kanagliflozin 104 hetes kezelést követően nem befolyásolta károsan a csont ásványianyag-sűrűségét.

Különleges betegcsoportok

Idősek (≥ 65 éves)

Tizenhárom, placebo-kontrollos és aktív-kontrollos vizsgálat összevont elemzéskor az időskorú betegek biztonságossági profilja általánosságban azonos volt a fiatalabb betegekével. A ≥ 75 éves betegeknél magasabb a volumen-deplációval összefüggő mellékhatások (pl. posturalis szédülés, orthostaticus hypotensio, hypotensio) előfordulási gyakoriság aránya 5,3, 6,1 és

2,4 esemény/100 betegévnnyi expozíció volt a napi egyszeri 100 mg kanagliflozin, a napi egyszeri 300 mg kanagliflozin, illetve a kontroll csoportban. Az eGFR csökkenését (sorrendben -3,4 és -4,7 ml/perc/1,73 m²) jelentették a 100 mg kanagliflozin és a 300 mg kanagliflozin mellett, a kontroll-csoporthoz (-4,2 ml/perc/1,73 m²) képest. Az átlagos kiindulási eGFR sorrendben 62,5, 64,7 és 63,5 ml/perc/1,73 m² volt a 100 mg kanagliflozin, a 300 mg kanagliflozin és a kontroll-csoport esetén (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Vesekárosodás

Azoknál a betegeknél, akiknél a kiindulási eGFR < 60 ml/perc/1,73 m², magasabb volt a volumen deplécióval összefüggő mellékhatások (például a posturalis szédülés, orthostaticus hypotensio, hypotensio) gyakorisága, 5,3, 5,1 és 3,1 esemény/100 betegévnnyi expozíció volt a 100 mg kanagliflozin, a 300 mg kanagliflozin és a placebo esetén (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Az emelkedett szérumszint teljes előfordulási gyakoriságának aránya magasabb volt a közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél, ami sorrendben 4,9, 6,1 és 5,4 esemény/100 betegévnnyi expozíció volt a 100 mg kanagliflozin, a 300 mg kanagliflozin és a placebo esetén. Általánosságban az emelkedések átmeneti jellegűek voltak, és nem tettek szükségessé speciális kezelést.

A közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a szérumszint kreatininszint 9,2 µmol/l-es és a vér karbamidnitrogénszintjének megközelítőleg 1,0 mmol/l-es emelkedését figyelték meg a kanagliflozin mindkét dózisa mellett. Az eGFR kezelés alatt bármikor bekövetkező, nagyobb csökkenése (> 30%) előfordulási gyakoriságának aránya sorrendben 7,3, 8,1 és 6,5 esemény/100 betegévnnyi expozíció volt a 100 mg kanagliflozin, a 300 mg kanagliflozin és a placebo esetén. Az utolsó, kiindulási utáni érték mellett az ilyen csökkenés előfordulási gyakoriságának aránya 3,3 volt a 100 mg kanagliflozinnal, 2,7 volt a 300 mg kanagliflozinnal, és 3,7 esemény/100 betegévnnyi expozíció volt a placebo esetén (lásd 4.4 pont).

A kanagliflozinnal kezelt betegeknél, tekintet nélkül a kiindulási eGFR-re, az átlagos eGFR kezdeti esését tapasztalták. Ezt követően az eGFR fennmaradt, vagy a tartós kezelés alatt fokozatosan emelkedett. Az átlagos eGFR a kezelés abbahagyása után visszatért a kiindulási szintre, ami arra utal, hogy a hemodinamikai változások szerepet játszhatnak ezekben a vesefunkcióban bekövetkező változásokban.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Egészséges alanyoknál az egyszeri, 1600 mg-ig terjedő kanagliflozin adagok, illetve 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél 12 héten át naponta kétszer alkalmazott 300 mg kanagliflozin adag általában jól tolerálható volt.

Terápia

Túlادagolás esetén ésszerű az általános szupportív intézkedések alkalmazása pl. a fel nem szívódott anyag eltávolítása az emésztőrendszerből, klinikai monitorozás és szükség esetén vizsgálatok végzése. A kanagliflozin elhanyagolható mértékben volt eltávolítható 4 órás hemodialízissel. Nem várható, hogy a kanagliflozin peritoneális dialízissel dializálható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antidiabetikus terápia, vércukorszint-csökkentő gyógyszerek, kivéve inzulinok, ATC kód: A10BK02.

Hatásmechanizmus

A proximális renális tubulusokban expresszált SGLT2 transzporter felelős a tubulusokban filtrálódott glükóz reabszorpciójának legnagyobb részéért. A diabetes mellitusban szenvedő betegeknél kimutatták a megemelkedett renális glükóz-reabszorpciót, ami hozzájárulhat a tartósan emelkedett vércukorszintekhez. A kanagliflozin az SGLT2 orálisan aktív inhibitora. Az SGLT2 gátlásával a kanagliflozin csökkenti a filtrálódott glükóz reabszorpcióját, valamint a glükóz renális küszöbértékét (renal threshold for glucose; RT_G), és ezáltal növeli az UGE-t, ezzel az inzulintól független mechanizmussal csökkentve az emelkedett vércukorszinteket a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél. Az SGLT2 gátlással megnövekedett UGE egyúttal ozmotikus diurézishez, a diuretikus hatás pedig a szisztolés vérnyomás csökkenéséhez vezet. Az UGE-növekedés kalóriavesztést és ezáltal testsúlycsökkenést eredményez, amint azt kimutatták 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegekkel végzett vizsgálatokban.

A kanagliflozin UGE növelő hatása, amely közvetlenül csökkenti a vércukorszintet, független az inzulintól. A kanagliflozinnal végzett klinikai vizsgálatokban vegyes étkezés által kiváltott, a béta-sejt funkciót értékelő homeosztázis modellben (HOMA béta-sejt) bekövetkező javulást, és javuló béta-sejt inzulin szekréciós választ figyeltek meg.

A fázis III vizsgálatokban 300 mg kanagliflozin étkezés előtti adagolása a posztprandiális glükózszt szint-ingadozás nagyobb mértékű csökkenését eredményezte, a 100 mg-os adag esetében megfigyelhető képest. A kanagliflozin 300 mg-os adagjának ezen hatása részben az intestinalis SGLT1 (a belekben található fontos glükóz transzporter) helyi gátlása miatt következhet be, a gyógyszer felszívódását megelőzően, a belekben fellépő átmeneti, magas kanagliflozin koncentrációkkal összefüggésben (a kanagliflozin alacsony potenciálú SGLT1 transzporter inhibitor). A vizsgálatok a kanagliflozin esetében nem mutattak glükóz malabszorpciót.

Farmakodinámiás hatások

A kanagliflozin egyszeri vagy többszöri orális adagját követően a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél az RT_G dóziszfüggő csökkenését és az UGE növekedését figyelték meg. Az RT_G kb. 13 mmol/l kezdő értékétől kiindulva, a 300 mg-os napi adag mellett a 24-órás átlagos RT_G maximális szupressziója kb. 4 mmol/l – 5 mmol/l-t eredményezett 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél a fázis I vizsgálatokban, ami a kezelés által indukált hypoglykaemia alacsony kockázatára utal. Fázis I vizsgálatokban, az akár 100 mg, akár 300 mg kanagliflozinnal kezelt 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő vizsgálati alanyoknál az RT_G csökkenések megnövekedett UGE-t eredményeztek 77 g/nap – 119 g/nap tartományban. A megfigyelt UGE 308 kcal/nap – 476 kcal/nap kalóriavesztésnek felel meg. A 26 hetes adagolási időszak alatt az RT_G csökkenései és az UGE növekedései fennmaradtak a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél. A napi vizeletvolumen mérsékelt növekedése (általában < 400 ml – 500 ml) volt megfigyelhető, ami a több napi adagolás során mérséklődött. A kanagliflozin átmenetileg fokozta a vizelettel történő húgysav-kiválasztást (az első napon a kiinduláshoz képest 19%-kal emelkedett, majd a 2. napon 6%-ra, a 13. napon 1%-ra mérséklődött). Ehhez a szérumban húgysav-koncentrációnak kb. 20%-os tartós csökkenése társult.

A 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegekkel egyszeri dózissal végzett vizsgálatban a vegyes étkezés előtt alkalmazott 300 mg-os kezelés egy renális és egy nem-renális mechanizmus révén is késleltette az intesztinális glükóz abszorpciót, és csökkentette a posztprandiális glükózszt szintet.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A szénhidrátanyagcsere-egyensúlyban bekövetkező javulás és a cardiovascularis morbiditás és mortalitás csökkenése egyaránt integrált részét képezi a 2-es típusú diabetes kezelésének.

Glikémiás hatásosság és biztonságosság

Tíz, az Invokana szénhidrátanyagcsere-egyensúlyra gyakorolt hatását értékelő kettős-vak, kontrollos klinikai hatásossági és biztonságossági vizsgálatban összesen 10 501, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő beteg vett részt. A rasszok szerinti megoszlás a következő volt: 72% fehér, 16% ázsiai, 5% fekete bőrű és 8% egyéb csoportba tartozó. A betegek 17%-a volt hispán. A betegek 58%-a volt férfi. A betegek átlagos életkora 59,5 év volt (21 évestől 96 éves tartományban), 3135 beteg életkora volt ≥ 65 év, és 513 betegé volt ≥ 75 év. A testtömegindex (Body Mass Index; BMI) a betegek 58%-ánál volt ≥ 30 kg/m². A klinikai fejlesztési programban 1085 beteget értékelték, akiknél a vizsgálat megkezdésekor az eGFR érték 30 ml/perc/1,73 m² – < 60 ml/perc/1,73 m² volt.

Placebo-kontrollos vizsgálatok

A kanagliflozint vizsgálták monoterápiában, kettős terápiában metforminnal, kettős terápiában egy szulfonilureával, hármas terápiában metforminnal és egy szulfonilureával, hármas terápiában metforminnal és pioglitazonnal és kiegészítő terápiaként inzulin mellett (3. táblázat). Általában a kanagliflozin klinikailag és statisztikailag szignifikáns ($p < 0,001$) eredményeket mutatott a placebohoz viszonyítva a szénhidrátanyagcsere kontroll terén, beleértve a HbA_{1c}-t, a HbA_{1c} < 7% értéket elérő betegek százalékát, az éhomi vércukorszint (fasting plasma glucose; FPG) vizsgálat megkezdésekor mért értékéhez képest mért változását és az étkezés után 2 órával mért vércukorszintet (postprandial glucose, PPG). Emellett, a placeboval összevetve a testsúly és a szisztolés vérnyomás csökkenését figyelték meg.

Ezen kívül a kanagliflozint hármas terápiában metforminnal és szitagliptinnel vizsgálták, és titrációs kezelési rendben adagolták, 100 mg-os kezdő dózist alkalmazva, amit már a 6. héten 300 mg-ra titráltak azoknál a kiegészítő glikémiás kontrollt igénylő betegeknél, akiknek megfelelő volt az eGFR-jük, és tolerálták a 100 mg kanagliflozint (3. táblázat). A titrációs kezelési rendben adagolt kanagliflozin a placebohoz képest klinikailag és statisztikailag szignifikáns ($p < 0,001$) glikémiás kontrollt eredményezett, beleértve a HbA_{1c} -t és az éhomi plazma glükózszint (FPG) kiindulási értékéhez viszonyított változását, valamint a 7% alatti HbA_{1c} -t elérő betegek százalékarányában bekövetkezett statisztikailag szignifikáns ($p < 0,01$) javulást is. Emellett a testsúly és a szisztolés vérnyomás placebohoz viszonyított csökkenését figyelték meg.

3. táblázat: Hatásossági eredmények a placebo-kontrollos vizsgálatok alapján^a

Monoterápia (26 hét)			
	Kanagliflozin		placebo (N = 192)
	100 mg (N = 195)	300 mg (N = 197)	
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	8,06	8,01	7,97
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-0,77	-1,03	0,14
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,91 ^b (-1,09; -0,73)	-1,16 ^b (-1,34; -0,98)	N/A ^c
HbA_{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	44,5 ^b	62,4 ^b	20,6
Testsúly			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban megadva	85,9	86,9	87,5
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-2,8	-3,9	-0,6
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-2,2 ^b (-2,9; -1,6)	-3,3 ^b (-4,0; -2,6)	N/A ^c

Kettős kezelés metforminnal (26 hét)			
	Kanagliflozin + metformin		placebo + metformin (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	7,94	7,95	7,96
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-0,79	-0,94	-0,17
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
HbA_{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Testsúly			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban megadva	88,7	85,4	86,7
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-3,7	-4,2	-1,2
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Hármas kezelés metforminnal és szulfonilureával (26 hét)			
	Kanagliflozin + metformin és szulfonilurea		placebo + metformin és szulfonilurea (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	8,13	8,13	8,12
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-0,85	-1,06	-0,13
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
HbA_{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Testsúly			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban megadva	93,5	93,5	90,8
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-2,1	-2,6	-0,7
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Inzulinhoz hozzáadott kezelés^d (18 hét)			
	Kanagliflozin + inzulin		placebo + inzulin (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	8,33	8,27	8,20
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-0,63	-0,72	0,01
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
HbA_{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Testsúly			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban megadva	96,9	96,7	97,7

%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-1,8	-2,3	0,1
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c
Hármas kezelés metforminnal és szitagliptinnel^e (26 hét)			
	Kanagliflozin + metformin és szitagliptin^g (N = 107)	Placebo + metformin és szitagliptin (N = 106)	
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	8,53	8,38	
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-0,91	-0,01	
A placebohoz viszonyított különbség (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,89 ^b (-1,19; -0,59)		
HbA_{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	32 ^f	12	
Éhomi plazma glükózsztint (mg/dl)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	186	180	
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-30	-3	
A placebohoz viszonyított különbség (95%-os CI)	-27 ^b (-40; -14)		
Testsúly			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban megadva	93,8	89,9	
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-3,4	-1,6	
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-1,8 ^b (-2,7; -0,9)		

^a A beválasztás szerinti populáció (intent to treat population) a glikémiás sürgősségi terápia előtti utolsó vizsgálati megfigyelést használva.

^b $p < 0,001$ placeboval összehasonlítva.

^c Nem értelmezhető.

^d Kanagliflozin mint inzulinhoz hozzáadott kiegészítő terápia (egyéb vércukorszint-csökkentő gyógyszerekkel vagy azok nélkül).

^e 100 mg kanagliflozin 300 mg-ra titrálva.

^f $p < 0,01$ placeboval összehasonlítva.

^g A kanagliflozin-csoport betegeinek 90,7%-ánál a dózist feltitrálták 300 mg-ra.

A fentiekben bemutatott vizsgálatok mellett egy 18 hetes, egy szulfonilureával végzett kettős terápiás alvizsgálatban és egy 26 hetes, metforminnal és pioglitazonnal végzett hármas terápiás alvizsgálatban megfigyelt glikémiás hatásossági eredmények általában hasonlóak voltak az egyéb vizsgálatokban megfigyelttekkel.

Aktív-kontrollos vizsgálatok

A kanagliflozint metforminnal kettős kezelésként adott glimepiriddel és metforminnal és egy szulfonilureával hármas kezelésként adott szitagliptinnel hasonlították össze (4. táblázat). A kanagliflozin 100 mg kettős kezelésként metforminnal a HbA_{1c} hasonló csökkenését eredményezte a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest, illetve a 300 mg-os adag a HbA_{1c} nagyobb ($p < 0,05$) csökkenését eredményezte a glimepiridhez képest, így igazolva a non-inferioritást. A kanagliflozin 100 mg-os és a kanagliflozin 300 mg-os adagjaival kezelt betegek kisebb arányban (5,6%, illetve 4,9%) tapasztaltak legalább egy hypoglykaemiás epizódot/eseményt a kezelés 52 hete alatt a

glimepiriddel kezelt csoporttal (34,2%) összehasonlítva. Egy, a kanagliflozin 300 mg-os adagját metforminnal és egy szulfonilureával hármas terápiában adott szitagliptin 100 mg-os adagjával összehasonlító vizsgálatban a kanagliflozin nem alacsonyabb ($p < 0,05$) és nagyobb mértékű ($p < 0,05$) HbA_{1c} csökkenést eredményezett, mint a szitagliptin. A kanagliflozin 300 mg és a szitagliptin 100 mg adagja mellett a hypoglykaemiás epizódok/események incidenciája 40,7%, illetve 43,2% volt. Mind a glimepiriddel, mind a szitagliptinnel összevetve szignifikáns javulás volt továbbá megfigyelhető a testsúly és a szisztolés vérnyomás csökkenésében.

4. táblázat: Hatásossági eredmények aktív kontrollos vizsgálatok alapján^a

Kettős kezelés metforminnal glimepiridhez képest (52 hét)			
	Kanagliflozin + metformin		Glimepirid (titrált) + metformin (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	7,78	7,79	7,83
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-0,82	-0,93	-0,81
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
HbA_{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	53,6	60,1	55,8
Testsúly			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban megadva	86,8	86,6	86,6
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-4,2	-4,7	1,0
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c
Hármas kezelés metforminnal és szulfonilureával szitagliptinhez képest (52 hét)			
	Kanagliflozin 300 mg + metformin és szulfonilurea (N = 377)		Szitagliptin 100 mg + metformin és szulfonilurea (N = 378)
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	8,12		8,13
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-1,03		-0,66
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)		N/A ^c
HbA_{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	47,6		35,3
Testsúly			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban megadva	87,6		89,6
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-2,5		0,3
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)		N/A ^c

- ^a A beválasztás szerinti populáció (intent to treat population) a glikémiás sürgősségi terápia előtti utolsó vizsgálati megfigyelést használva.
- ^b $p < 0,05$.
- ^c Nem értelmezhető.
- ^d $p < 0,001$.

A kanagliflozin mint bevezető kombinációs terápia metforminnal

A kanagliflozint bevezető kombinációs terápiaként metforminnal kombinálva értékelték olyan, 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél, akiknél sikertelen volt a diéta és a testmozgás.

A metformin XR-rel kombinált 100 mg kanagliflozin és 300 mg kanagliflozin a HbA_{1c} statisztikailag szignifikánsan nagyobb mértékű javulását eredményezte az önmagában adott, megfelelő kanagliflozin dózisokhoz (100 mg és 300 mg) vagy az önmagában adott metformin XR-hez képest (5. táblázat).

5. táblázat: A kanagliflozinnal, mint metforminnal kombinált bevezető terápiával végzett 26 hetes aktív-kontrollos klinikai vizsgálat eredményei*

Hatásossági paraméter	Metformin XR (N = 237)	Kanagliflozin 100 mg (N = 237)	Kanagliflozin 300 mg (N = 238)	Kanagliflozin 100 mg + Metformin XR (N = 237)	Kanagliflozin 300 mg + Metformin XR (N = 237)
HbA_{1c} (%)					
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	8,81	8,78	8,77	8,83	8,90
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-1,30	-1,37	-1,42	-1,77	-1,78
Különbség a 100 mg kanagliflozinhoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI) [†]				-0,40 [‡] (-0,59; -0,21)	
Különbség a 300 mg kanagliflozinhoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI) [†]					-0,36 [‡] (-0,56; -0,17)
Különbség a metformin XR-hez képest (korrigált átlag) (95%-os 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)

HbA_{1c} < 7% elérő betegek százalékaránya	43	39	43	50 ^{§§}	57 ^{§§}
Testsúly					
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban megadva	92,1	90,3	93,0	88,3	91,5
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-2,1	-3,0	-3,9	-3,5	-4,2
Különbség a metformin XR-hez képest (korrigált átlag) (95%-os 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)

* Beválasztás szerinti populáció

† A kovariánsokra, köztük a kiindulási értékre és a stratifikációs tényezőre korrigált legkisebb négyzetes becslés átlaga

‡ Korrigált p = 0,001

§ Korrigált p < 0,01

§§ Korrigált p < 0,05

Különleges betegcsoportok

A különleges betegcsoportokkal (idős betegek, 30 ml/perc/1,73 m² – < 50 ml/perc/1,73 m² eGFR értéket mutató betegek és kardiovaszkuláris betegségben szenvedő, vagy kardiovaszkuláris betegség magas kockázatával élő betegek) végzett három vizsgálatban a betegek aktuális, stabil antidiabetikus kezeléséhez (diéta, monoterápia vagy kombinált terápia) adták hozzá a kanagliflozint.

Idősek

Összesen 714 olyan ≥ 55 - ≤ 80 éves beteg (227, 65 - < 75 éves beteg és 46, 75 - < 80 éves beteg) vett részt egy kettős-vak, placebo-kontrollos, 26 hetes vizsgálatban, akiknek az aktuális antidiabetikus kezelése (vércukorszint-csökkentő gyógyszerek és/vagy diéta és testmozgás) nem biztosított kielégítő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyt. A HbA_{1c} a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest statisztikailag szignifikáns (p < 0,001), -0,57%-os és -0,70%-os változása volt megfigyelhető 100 mg-os és 300 mg-os adag mellett a placebohoz képest (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Betegek 45 ml/perc/1,73 m² és < 60 ml/perc/1,73 m² közötti eGFR értékkel

Egy, a vizsgálat megkezdésekor 45 ml/perc/1,73 m² – < 60 ml/perc/1,73 m² eGFR értékkel rendelkező betegek összevont vizsgálatában (N = 721) a kanagliflozin a HbA_{1c} klinikailag jelentős csökkenését eredményezte a placebohoz képest, ami a kanagliflozin 100 mg-os adagjával -0,47%, illetve a kanagliflozin 300 mg-os adagjával -0,52% volt. A kanagliflozin 100 mg-os és 300 mg-os adagjával kezelt, a vizsgálat megkezdésekor 45 ml/perc/1,73 m² – < 60 ml/perc/1,73 m² eGFR értékkel rendelkező betegeknél a testsúly százalékos változásának átlagos javulása a placebohoz képest -1,8%, illetve -2,0% volt.

A vizsgálat megkezdésekor 30 ml/perc/1,73 m² – < 60 ml/perc/1,73 m² eGFR értékkel rendelkező betegek többsége inzulin és/vagy egy szulfonilurea kezelést kapott (85% [614/721]). A hypoglykaemia várt növekedésével összhangban, amikor kiegészítésként hypoglykaemiával kapcsolatba nem hozható gyógyszert adtak az inzulin és/vagy szulfonilurea mellé, a hypoglykaemiás epizódok/események növekedése akkor volt megfigyelhető, amikor az inzulint és/vagy egy szulfonilureát kanagliflozinnal egészítették ki (lásd 4.8 pont).

Éhomi plazma glükózsztint

Négy, placebo-kontrollos vizsgálatban a kanagliflozin-kezelést monoterápiaként alkalmazva vagy egy vagy két orális vércukorszint-csökkentő gyógyszerhez hozzáadva, a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest csökkentette az FPG-t placebóval összehasonlítva; a kanagliflozin 100 mg alkalmazása mellett -1,2 mmol/l-től -1,9 mmol/l-ig illetve a kanagliflozin 300 mg alkalmazása mellett -1,9 mmol/l-től -2,4 mmol/l-ig terjedően. Ezek a csökkenések a kezelés időtartama alatt fennmaradtak, és közel maximálisak voltak a kezelés első napját követően.

Posztprandiális glükózsztint

Vegyes étkezés mellett a kanagliflozin-kezelés monoterápiaként alkalmazva vagy egy vagy két orális vércukorszint-csökkentő gyógyszerhez hozzáadva, a placebóhoz viszonyítva a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest az étkezés előtti vércukorszint-csökkenése és a csökkent posztprandiális glükózsztint ingadozások következtében csökkentette a PPG-t, a kanagliflozin 100 mg alkalmazása mellett -1,5 mmol/l-től -2,7 mmol/l-ig, illetve a kanagliflozin 300 mg alkalmazása mellett -2,1 mmol/l-től -3,5 mmol/l-ig.

Testsúly

A kanagliflozin 100 mg és 300 mg-os adagja monoterápiában és kettős vagy hármas kiegészítő terápiában a testsúly statisztikailag szignifikáns csökkenését eredményezte a 26. hétre a placebóhoz képest. Két, 52 hetes aktív-kontrollos vizsgálatban, amelyekben a kanagliflozint a glimepiriddel és a szitagliptinnel hasonlították össze, a kanagliflozin metformin mellett kiegészítésként alkalmazva a testsúly tartós és statisztikailag szignifikáns átlagos csökkenését eredményezte, ami a kanagliflozin 100 mg és 300 mg adagja esetén -4,2%, illetve -4,7% volt a glimepirid és a metformin kombinációjával összevetve (1,0%), és a metforminnal és egy szulfonilureával kombinált kanagliflozin 300 mg esetén -2,5% volt a metforminnal és egy szulfonilureával kombinált szitagliptinnel összevetve (0,3%).

A metforminnal végzett aktív-kontrollos, kettős terápiás vizsgálatban résztvevő betegek egy alcsoportja (N = 208), akiknél kettős röntgenfoton abszorpciometria (DXA) és hasi komputer tomográfiai (CT) vizsgálatokat végeztek a testösszetétel megállapítására, azt mutatta, hogy a kanagliflozinnal elért testsúlycsökkenés kb. kétharmada a zsírtömeg csökkenése miatt következett be, hasonló mennyiségű visceralis és abdominális subcutan zsírvastás mellett. Kétszázötvenegy (211) beteg vett részt az idős betegek részvételével végzett klinikai vizsgálatból a DXA elemzéssel végzett testösszetétel alvizsgálatban. Ez azt mutatta, hogy a placebóhoz képest a kanagliflozinnal összefüggő testsúlycsökkenés kb. kétharmada a zsírtömeg csökkenése miatt következett be. A csontsűrűség nem változott jelentősen a trabecularis és a corticalis régiókban.

Vérnyomás

A placebo-kontrollos vizsgálatokban a 100 mg és 300 mg kanagliflozin-kezelés sorrendben a szisztolés vérnyomás átlagosan -3,9 Hgmm-es és -5,3 Hgmm-es csökkenését eredményezte a placebóhoz képest (-0,1 Hgmm), és kisebb hatása volt a diasztolés vérnyomásra, az átlagos változás a 100 mg és a 300 mg kanagliflozin esetén sorrendben -2,1 Hgmm és -2,5 Hgmm volt, a placebóhoz képest (-0,3 Hgmm). A szívverésszámban nem volt figyelemre méltó változás.

Betegek, akiknél a kiindulási $HbA_{1c} > 10\%$ - $\leq 12\%$

A kanagliflozin monoterápiával egy olyan betegekkel végzett alvizsgálatban, akiknél a kiindulási $HbA_{1c} > 10\%$ - $\leq 12\%$ volt, a vizsgálat megkezdésétől a HbA_{1c} sorrendben (nem placebóra korrigált) -2,13%-os és -2,56%-os csökkenését eredményezte a 100 mg és a 300 mg kanagliflozin esetén.

Cardiovascularis eredmények

A CANVAS Programban értékelték (a CANVAS- és a CANVAS-R-vizsgálat integrált analízise) a kanagliflozin hatását a cardiovascularis eseményekre olyan 2-es típusú diabetesben szenvedő felnőtteknél, akiknek igazolt cardiovascularis betegségük volt, vagy akiknél a cardiovascularis betegségek kockázata állt fenn (két vagy több cardiovascularis kockázati tényező). Ezek multicentrikus, multinacionális, randomizált, kettős-vak, párhuzamos csoportú vizsgálatok voltak, hasonló beválogatási és kizárási kritériumok és betegpopulációk mellett. A CANVAS Program összehasonlította a definíció szerint cardiovascularis eredetű halálozást, a nem végzetes myocardialis

infarctus és a nem végzetes stroke összességéből álló jelentős cardiovascularis nemkívánatos esemény (Major Adverse Cardiovascular Event – MACE) előfordulásának a kockázatát a diabetes és az atheroscleroticus eredetű cardiovascularis betegség miatt hagyományos háttérkezelés mellé adott kanagliflozin és a placebo esetén.

A CANVAS-vizsgálatban a betegeket random módon, 1:1:1 arányban 100 mg kanagliflozinra, 300 mg kanagliflozinra, vagy ezeknek megfelelő placebóra állították be. A CANVAS-R vizsgálatban a betegeket random módon, 1:1 arányban 100 mg kanagliflozinra vagy ennek megfelelő placebóra állították be, és 13 hét után (a tolerabilitás és a glikémiás szükségletek alapján) megengedett volt a 300 mg-ra történő emelés. Az egyidejűleg adott antidiabetikus és atherosclerosis elleni kezeléseket ezen betegségek hagyományos kezelésének megfelelően módosítani lehetett.

Összesen 10 134 beteget kezeltek (4327-et a CANVAS, és 5807-et a CANVAS-R-vizsgálatban; összesen 4344-et randomizáltak placebóra, és 5790-et kanagliflozinra), és a kezelés átlagosan 149 hétig tartott (az átlagos expozíció 223 hét volt a CANVAS-, és 94 hét volt a CANVAS-R-vizsgálatban). A vitális státuszt a vizsgálatok betegeinek 99,6%-ánál regisztrálták. Az átlagéletkor 63 év volt, és 64%-uk volt férfi. A betegek 66%-ának anamnézisében szerepelt igazolt cardiovascularis betegség, 56%-ának az anamnézisében szerepelt coronaria betegség, 19%-nál cerebrovascularis kórkép, és 21%-nál perifériás érbetegség, 14%-ának a kórelőzményében volt szívelégtelenség.

A vizsgálat megkezdésekor az átlagos HbA_{1c} 8,2% volt, és a diabetes fennállásának átlagos időtartama 13,5 év volt.

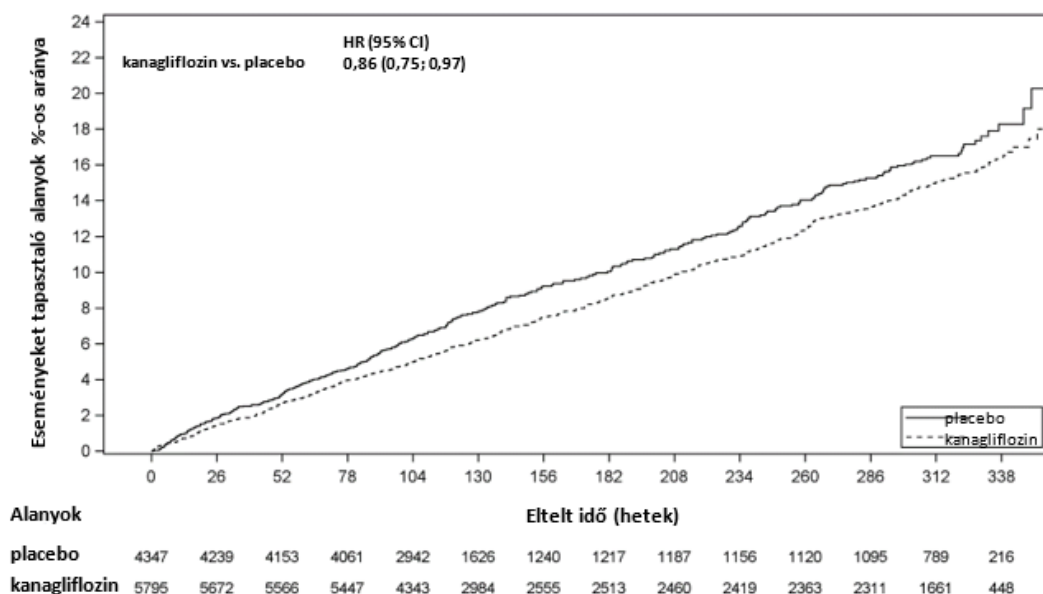
A vizsgálat megkezdésekor a vesefunkció a betegek 80%-ánál normális vagy enyhén károsodott volt, és a betegek 20%-ánál közepes mértékű vesekárosodás volt (átlagos eGFR 77 ml/perc/1,73 m²). A vizsgálat megkezdésekor a betegeket egy vagy több antidiabetikummal kezelték, köztük metforminnal (77%), inzulinnal (50%) és szulfonilureával (43%).

A CANVAS Program elsődleges végpontja egy jelentős cardiovascularis nemkívánatos esemény első megjelenéséig eltelt idő volt. Egy szekvenciális kondicionális hipotézis-vizsgálaton belül másodlagos végpont volt az összmortalitás és a cardiovascularis mortalitás.

Az összesített kanagliflozin-csoportokban (a 100 mg kanagliflozin, a 300 mg kanagliflozin és a 100 mg-ról 300 mg-ra megemelt kanagliflozin összesített analízise) lévő betegeknél alacsonyabb volt a jelentős cardiovascularis nemkívánatos események aránya, mint a placebo esetén: 2,69 *versus* 3,15 beteg 100 betegvenként (az összesített analízis relatív házárda (HR): 0,86; 95%-os CI (0,75, 0,97)).

A jelentős cardiovascularis nemkívánatos esemény első megjelenésének alább bemutatott Kaplan–Meier-féle pontdiagramja alapján a jelentős cardiovascularis nemkívánatos esemény csökkenését a kanagliflozin-csoportban már a 26. héten megfigyelték, ami a vizsgálat hátralévő részében mindvégig fennmaradt (lásd 1. ábra).

1. ábra: A MACE első megjelenéséig eltelt idő



2011 betegnél volt az eGFR $30 - < 60$ ml/perc/1,73 m². Ebben az alcsoportban a MACE eredmények konzisztensek voltak az összes eredménnyel.

Minden egyes MACE komponens pozitívan járult hozzá az összes összetevőhöz, amint azt a 2. ábra mutatja. A 100 mg és 300 mg kanagliflozin dózisokra vonatkozó eredmények konzisztensek voltak a kombinált dóziscsoportok eredményeivel.

2. ábra: Az elsődleges összetett végpontra és annak összetevőire gyakorolt terápiás hatás

	Placebo (n=4347) Alanyok 100 betegévenként	Kanagliflozin (n=5795) Alanyok 100 betegévenként	Relatív hazard (95% CI)
Összetett cardiovascularis halál, nem fatális myocardialis infarctus, vagy nem fatális stroke (első megjelenésig eltelt idő; bevélasztás szerinti elemzés) ¹	3.15	2.69	0.86 (0.75–0.97)
Cardiovascularis halál	1.28	1.16	0.87 (0.72–1.06)
Nem fatális myocardialis infarctus	1.16	0.97	0.85 (0.69–1.05)
Nem fatális stroke	0.84	0.71	0.90 (0.71–1.15)

0,50 1,00 2,00
 ← a kanagliflozin a kedvezőbb → a placebo a kedvezőbb

¹ A superioritásra vonatkozó p-érték (2-oldalas) = 0,0158.

Összmortalitás

A kombinált kanagliflozin-csoportban az összmortalitás placebohoz viszonyított relatív hazardja 0,87 volt (0,74, 1,01).

Hospitalizációt igénylő szívelégtelenség

A kanagliflozin a placebohoz képest csökkentette a hospitalizációt igénylő szívelégtelenség kockázatát (HR: 0,67; 95%-os CI (0,52, 0,87)).

Renalis végpontok

A CANVAS Programban az első igazolt nephropathia eseményig (szérum kreatinin megduplázódása, vese-helyettesítő terápia szükségessége, és vesehalál) eltelt idő relatív hazardja 0,53 (95%-os CI: 0,33, 0,84) a kanagliflozinnál 0,15 esemény 100 betegévenként, szemben a placebo 0,28 eseményével

100 betegévenként. Továbbá, a normo- vagy microalbuminuriás betegeknél a kanagliflozin csökkentette az albuminuria progresszióját 25,8%-kal szemben a placebo 29,2%-ával (HR: 0,73; 95% CI: 0,67, 0,79).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a kanagliflozin vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően 2-es típusú diabetes indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A kanagliflozin farmakokinetikája alapvetően hasonló az egészséges alanyok és a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek esetén. Egészséges alanyoknak adott egyszeri 100 mg és 300 mg orális adag után a kanagliflozin gyorsan felszívódott, a csúcspozmákonzentrációt (medián T_{max}) az adag beadása után 1 - 2 órával érte el. A kanagliflozin plazma C_{max} és az AUC 50 mg és 300 mg között a dózissal arányos módon emelkedett. A látszólagos terminális felezési idő ($t_{1/2}$) (a középérték \pm normál szórással megadva) $10,6 \pm 2,13$ óra, illetve $13,1 \pm 3,28$ óra volt 100 mg és 300 mg adag esetén. A dinamikus egyensúlyi állapot 4 - 5 napig tartó időszak után állt be 100–300 mg kanagliflozin napi egyszeri adagolásakor. A kanagliflozin nem mutat időfüggő farmakokinetikai tulajdonságokat, és a többszöri 100 mg és 300 mg adag alkalmazását követően legfeljebb 36%-ban halmozódik fel a plazmában.

Felszívódás

A kanagliflozin átlagos abszolút orális biohasznosulása kb. 65%. A kanagliflozin magas zsírtartalmú étellel történő együttes adása nem volt hatással a kanagliflozin farmakokinetikájára, ezért az Invokana bevehető étellel együtt vagy anélkül. Mindazonáltal annak alapján, hogy a késleltetett glükóz abszorpció következtében képes csökkenteni a posztprandiális plazma glükózszint ingadozásait, ajánlott az Invokana napi első étkezés előtti bevétele (lásd 4.2 és 5.1 pont).

Eloszlás

Egészséges alanyoknál a kanagliflozin átlagos eloszlási térfogata dinamikus egyensúlyi állapotban egyszeri intravénás infúziót követően 83,5 liter volt, ami kiterjedt szöveti eloszlásra utal. A kanagliflozin erőteljesen kötődik a plazmafehérjékhez (99%), legfőképpen az albuminhoz. A fehérjekötődés független a kanagliflozin plazmakonzentrációjától. A plazmafehérjéhez való kötődés nem módosul jelentősen vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Biotranszformáció

A kanagliflozin legfőbb metabolikus eliminációs útvonala az *O*-glükuronidáció, a kanagliflozint elsősorban az UGT1A9 és az UGT2B4 glükuronidálja két inaktív *O*-glükuronid metabolitá. A kanagliflozin CYP3A4-mediált (oxidatív) metabolizmusa embereknél minimális (kb.7%).

In vitro vizsgálatokban a kanagliflozin a terápiásnál magasabb koncentrációknál nem gátolta a citokróm P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, vagy CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9-et, és nem indukálta a CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4-et. *In vivo* a CYP3A4-re gyakorolt, klinikailag releváns hatás nem volt megfigyelhető (lásd 4.5 pont).

Elimináció

Egészséges alanyoknál egyszeri orális [^{14}C]-kanagliflozin adag alkalmazását követően az alkalmazott radioaktív dózis 41,5%-át, 7,0%-át és 3,2%-át nyerték vissza a székletben kanagliflozinként, hidroxilált metabolitként, illetve *O*-glükuronid metabolitként. A kanagliflozin enterohepatikus körforgása elhanyagolható volt.

Az alkalmazott radioaktív dózissal kb. 33%-a választódott ki a vizeletben, elsősorban *O*-glükuronid metabolitok formájában (30,5%). A dózis kevesebb mint 1%-a választódott ki változatlanul kanagliflozinként a vizeletben. A kanagliflozin 100 mg és 300 mg adag renális clearance-e az 1,30 ml/perc - 1,55 ml/perc tartományba esett.

A kanagliflozin alacsony clearance-ű hatóanyag, melynek az átlagos szisztémás clearance-e kb. 192 ml/perc egészséges alanyoknál intravénás alkalmazást követően.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Egy egyszeri dózissal végzett nyílt vizsgálat a (CrCl felhasználásával, a Cockcroft-Gault-egyenlet alapján osztályozott) különböző mértékű vesekárosodásban szenvedő alanyok esetén a kanagliflozin 200 mg-jának farmakokinetikáját vizsgálta egészséges vizsgálati alanyokkal összevetve. A vizsgálatban 8 normál veseműködésű (CrCl \geq 80 ml/perc) alany, 8 enyhe fokú vesekárosodásban (CrCl 50 ml/perc – $<$ 80 ml/perc) szenvedő alany, 8 közepes fokú vesekárosodásban (CrCl 30 ml/perc – $<$ 50 ml/perc) szenvedő alany és 8 súlyos vesekárosodásban (CrCl $<$ 30 ml/perc) szenvedő alany, valamint 8 hemodializált, ESRD-ben szenvedő alany vett részt.

A kanagliflozin C_{max} -értéke az enyhe, közepes fokú és súlyos vesekárosodásban szenvedő alanyok esetén mérsékelt, sorrendben 13%, 29% és 29%-kal, a hemodializált alanyok esetében azonban nem emelkedett. Egészséges alanyokkal összevetve a kanagliflozin AUC-értéke enyhe, közepes fokú és súlyos vesekárosodásban szenvedő alanyok esetén sorrendben kb. 17%, 63%, és 50%-kal emelkedett, és hasonló volt az ESRD alanyoknál és az egészséges alanyoknál.

A hemodialízis elhanyagolható mértékben távolította el a kanagliflozint.

Májkárosodás

Normális májműködésű alanyokkal összevetve a kanagliflozin C_{max} és AUC_{∞} értékre vonatkozó geometriai átlag aránya 107%, illetve 110% volt Child-Pugh A stádiumú (enyhe fokú májkárosodás), és 96%, illetve 111% volt Child-Pugh B stádiumú (közepes fokú) alanyoknál a kanagliflozin egyszeri 300 mg-os adagjának alkalmazását követően.

Ezek a különbségek nem tekinthetők klinikailag jelentősnek. Child-Pugh C stádiumú (súlyos) májkárosodásban szenvedő betegek esetén nincs klinikai tapasztalat.

Idősek (\geq 65 éves)

Egy populációs farmakokinetikai elemzés alapján az életkornak nem volt klinikailag jelentős hatása a kanagliflozin farmakokinetikájára (lásd 4.2, 4.4 és 4.8 pont).

Gyermekek és serdülők

A kanagliflozin farmakokinetikáját és farmakodinámiáját egy gyermekgyógyászati fázis I vizsgálat vizsgálta 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, \geq 10 és $<$ 18 éves kor közötti gyermekeknél és serdülőknél. A megfigyelt farmakokinetikai és farmakodinámiás válaszok megegyezőek voltak a felnőtt alanyoknál tapasztaltakkal.

Egyéb különleges betegcsoportok

Farmakogenetika

Mind az UGT1A9, mind pedig az UGT2B4 genetikai polimorfizmusnak vannak kitéve. Klinikai adatoknak egy összevont analizisében a kanagliflozin AUC-jének 26%-os és 18%-os növekedését figyelték meg az UGT1A9*1/*3 allélt illetve az UGT2B4*2/*2 allélt hordozóknál. Nem várható, hogy a kanagliflozin expozíciójának ezen növekedései klinikailag relevánsak legyenek. A homozigóta hatás (UGT1A9*3/*3, frekvencia $<$ 0,1%) valószínűleg kifejezettebb, mindazonáltal azt nem vizsgálták.

Egy populációs farmakokinetikai elemzés alapján a nem, rassz/etnikai hovatartozás vagy a testtömegindex nincs klinikailag jelentős hatással a kanagliflozin farmakokinetikájára.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási és genotoxicitási vizsgálatokból származó nem-klinikai adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A kanagliflozin nem mutatott hatást a fertilitásra és a korai embrionális fejlődésre patkányokban a maximális ajánlott human adag (maximum recommended human dose; MRHD) expozíciójánál legfeljebb 19-szer nagyobb expozíció mellett.

Egy, patkányokon végzett embrio-foetális fejlődési vizsgálatban a lábközépcsontok késői csontosodását figyelték meg a 100 mg-os és 300 mg-os adagok klinikai expozíciójának 73-szor ill. 19-szer nagyobb szisztémás expozíciójánál. Nem ismert, hogy a késői csontosodás a kanagliflozin, felnőtt patkányokban megfigyelt kalcium homeosztázisra való hatásának tulajdonítható-e. Késői csontosodást a kanagliflozin és metformin kombináció esetében is megfigyeltek, mely a kanagliflozin 100 mg-os és 300 mg-os adagok klinikai expozíciójánál 43-szor, illetve 12-szer nagyobb expozíciók mellett kifejezettebb volt, mint az önmagában adott metformin esetén.

Egy pre-, illetve postnatalis fejlődési vizsgálatban a vemhesség 6. napjától a szoptatás 20. napjáig a nőstény patkányoknál alkalmazott kanagliflozin a hím és nőstény utódok testsúlyának csökkenését eredményezte az anyaállatnál toxikus > 30 mg/kg/nap adagok mellett (a kanagliflozin maximális ajánlott human adagja [maximum recommended human dose; MRHD] esetén a humán expozíciós szint \geq 5,9-szeresének megfelelő expozíció). Az anyai toxicitás hatása a csökkent testsúlynövekedésre korlátozódott.

A felnőtt patkányokon megfigyelt hatásokkal összevetve fiatal patkányokon a születés 1. napjától a 90. napig alkalmazott kanagliflozinnal végzett vizsgálat nem mutatott megnövekedett érzékenységet. Mindamelllett a megfigyelhető hatással még nem rendelkező szintnél (No Observable Effect Level; NOEL) a vesemedence dilatációját figyelték meg a 100 mg-os és 300 mg-os adagok klinikai expozíciójának 2,4-szeres ill. 0,6-szeres expozíciói mellett, és nem fejlődtek teljesen vissza a kb. 1 hónapos gyógyulási periódus alatt. A fiatal patkányoknál észlelt maradandó renális leletek nagy valószínűséggel a fejlődő patkányvese kanagliflozin miatt megnövekedett vizeletmennyiség kezelésének csökkent képességének tulajdonítható, mivel a patkányvese funkcionális kifejlődése 6 hetes korig tart.

Egy kétéves, 10, 30 és 100 mg/kg adaggal végzett vizsgálatban a kanagliflozin hím és nőstény egerekben nem növelte a daganatok előfordulásának gyakoriságát. A legmagasabb, 100 mg/kg-os adag az AUC-expozíció alapján a 300 mg-os klinikai adag legfeljebb 14-szerese. Hím patkányok esetében a kanagliflozin mindegyik vizsgált adag (10, 30 és 100 mg/kg) esetén növelte a herék Leydig-sejtes daganatainak incidenciáját; a legalacsonyabb, 10 mg/kg-os adag az AUC-expozíció alapján a 300 mg-os klinikai adag legfeljebb 1,5-szerese. Hím és nőstény patkányokban a kanagliflozin nagyobb adagjai (100 mg/kg) növelték a pheochromocytomák és a renális tubuláris daganatok incidenciáját; az AUC-expozíció alapján, pheochromocytomák és renális tubuláris daganatok esetén 30 mg/kg/nap mellett a NOEL a 300 mg-os napi klinikai adag melletti expozíció 4,5-szerese. Preklinikai és klinikai mechanisztikus vizsgálatok alapján a Leydig-sejtes daganatokat, a renális tubuláris daganatokat és a pheochromocytomákat patkány-specifikusnak tekintik. Úgy tűnik, hogy patkányokban a kanagliflozin által indukált renális tubuláris daganatokat és pheochromocytomákat a szénhidrát malabszorpció idézi elő a kanagliflozin a patkányok bélben történő SGLT1 gátlásának következtében. A mechanisztikus klinikai vizsgálatok a maximális ajánlott klinikai adag legfeljebb kétszeresének megfelelő kanagliflozin adagjai mellett emberben nem igazolták a szénhidrát malabszorpciót. A Leydig-sejtes daganatok a luteinizáló hormon (LH) növekedéséhez kapcsolódnak, amely patkányok esetén a Leydig-sejtes daganatok kifejlődésének ismert mechanizmusa. Egy 12 hetes klinikai vizsgálatban a stimulálatlan LH nem növekedett kanagliflozinnal kezelt hím patkányokban.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Laktóz

Mikrokristályos cellulóz

Hidroxipropilcellulóz
Kroszkarmellóz-nátrium
Magnézium-sztearát

Filmbevonat

Invokana 100 mg filmtabletta

Poli(vinil-alkohol)
Titán-dioxid (E171)
Makrogol 3350
Talkum
Sárga vas-oxid (E172)

Invokana 300 mg filmtabletta

Poli(vinil-alkohol)
Titán-dioxid (E171)
Makrogol 3350
Talkum

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése és speciális eszköz(ök) a használathoz, alkalmazáshoz vagy az implantációhoz

Polivinil klorid/Aluminium (PVC/Al) adagonként perforált buborékcsomagolás.
Kiszerelési egységek: 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 és 100 x 1 filmtabletta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Invokana 100 mg filmtabletta
EU/1/13/884/001 (10 filmtabletta)
EU/1/13/884/002 (30 filmtabletta)
EU/1/13/884/003 (90 filmtabletta)

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

Invokana 300 mg filmtabletta

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

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

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

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. november 15.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. július 26.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTON DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Invokana 100 mg filmtabletta
Invokana 300 mg filmtabletta
kanagliflozin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg kanagliflozinnak megfelelő kanagliflozin hemihidrat tablettánként.
300 mg kanagliflozinnak megfelelő kanagliflozin hemihidrat tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz.
További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

filmtabletta
10 x 1 filmtabletta
30 x 1 filmtabletta
90 x 1 filmtabletta
100 x 1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

invokana 100 mg
invokana 300 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS (PERFORÁLT)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Invokana 100 mg tableta

Invokana 300 mg tableta

kanagliflozin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Invokana 100 mg filmtabletta
Invokana 300 mg filmtabletta
kanagliflozin

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Invokana és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Invokana szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Invokana-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Invokana-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Invokana és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Invokana kanagliflozin nevű hatóanyagot tartalmaz, mely az úgynevezett, szájon át szedhető „vércukorszint-csökkentő gyógyszerek” csoportjába tartozik.

Az Invokana-t 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő felnőtteknél alkalmazzák.

Ez a gyógyszer úgy hat, hogy növeli a vizelettel az Ön szervezetéből kiürülő cukor mennyiségét. Ezzel csökken az Ön vérében a cukor mennyisége és segíthet megelőzni a szívbetegséget.

Az Invokana-t alkalmazzák önmagában vagy együtt más, az Ön 2-es típusú cukorbetegsége kezelésére szolgáló gyógyszerekkel (mint pl. metforminnal, inzulinnal, DPP-4 gátlóval [pl. szitagliptin, szaxagliptin vagy linagliptin], egy szulfonilureával [pl. glimepirid vagy glipizid] vagy pioglitazonnal), melyek csökkentik a vércukorszintet. Lehet, hogy ezek közül a gyógyszerek közül már egyet vagy többet is szed a 2-es típusú cukorbetegsége kezelésére.

Fontos, hogy továbbra is betartsa kezelőorvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által adott, a diétára és a testmozgásra vonatkozó tanácsait.

Mi a 2-es típusú cukorbetegség?

A 2-es típusú cukorbetegség olyan állapot, ahol a szervezet nem termel elegendő inzulint, vagy a szervezete által termelt inzulin nem működik olyan jól, ahogyan kellene. Emellett a szervezete túl sok cukrot is termelhet. Amikor ez bekövetkezik, a cukor (glükóz) felhalmozódik a vérben. Ez súlyos betegségekhez vezethet, ilyen például a szívbetegség, vesebetegség, vakság és amputáció.

2. Tudnivalók az Invokana szedése előtt

Ne szedje az Invokana-t:

- ha allergiás a kanagliflozinra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Invokana szedése előtt és a kezelés alatt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- arról, hogy mit tehet Ön a kiszáradás megelőzése érdekében (a kiszáradás jeleit lásd a 4. pontban).
- ha 1-es típusú cukorbetegsége van (a szervezete egyáltalán nem termel inzulint), mert az Invokana-t nem szabad alkalmazni ilyen állapot kezelésére.
- ha Ön gyors fogyást, hányingert vagy hányást, hasi fájdalmat, túlzott szomjúságot, gyors és mély légzést, zavartságot, szokatlan álmoságot vagy fáradtságot észlel, édeskés szagúvá vált a lehelete, édes vagy fémes ízt érez a szájában, vagy megváltozik a vizelete vagy a verejtéke szaga, azonnal beszéljen egy orvossal, vagy menjen a legközelebbi kórházba. Ezek a tünetek a „diabéteszes ketoacidózis” jelei lehetnek, egy olyan ritka, de súlyos, néha életveszélyes problémáé, ami a cukorbetegségben, a vizeletében vagy a vérében található „ketontestek” emelkedett szintje következtében alakulhat ki, amit vizsgálatokkal lehet kimutatni. A diabéteszes ketoacidózis kialakulásának a kockázata magasabb lehet tartós éhezés, túlzott alkoholfogyasztás, kiszáradás, az inzulin adagjának hirtelen csökkentése vagy egy nagyobb műtét vagy súlyos betegség miatti magasabb inzulinszükséglet következtében.
- ha diabéteszes ketoacidózisa van (a cukorbetegség egyik szövődménye, amit magas vércukorszint, gyors súlycsökkenés, hányinger vagy hányás jellemez). Az Invokana-t nem szabad alkalmazni ilyen állapot kezelésére.
- ha súlyos vesebetegsége van vagy művesekezéssel áll.
- ha súlyos májbetegsége van.
- ha korábban már volt súlyos szívbetegsége vagy agyvérzése.
- ha vérnyomáscsökkentő gyógyszereket szed vagy korábban volt már alacsony vérnyomása (hipotenzió). További információ az „Egyéb gyógyszerek és az Invokana” pontban található.
- ha Önnek alsó végtagi amputációja volt.
- fontos, hogy rendszeresen ellenőrizze a lábait és kövesse az Önt kezelő egészségügyi szakember lábápolásra és megfelelő hidratálásra vonatkozóan adott további tanácsait. Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha sebeket vagy elszíneződést észlel, vagy ha érzékenységet tapasztal vagy fáj a lába. Egyes vizsgálatok azt jelzik, hogy a kanagliflozin-szedés hozzájárulhatott az alsó végtagi amputáció (elsősorban nagylábujj vagy lábközépcsont-szintű amputáció) kockázatához.
- ha gombás nemi fertőzés jeleit tapasztalja, mint például irritáció, viszketés, szokatlan folyás vagy szag.

Ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre (vagy bizonytalan) beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel mielőtt ezt a gyógyszert szedi.

Veseműködés

Ennek a gyógyszernek a szedése előtt és mindaddig, amíg szedi a gyógyszert, veseműködését ellenőrizni fogják egy vérvizsgálattal.

Glükóz a vizeletben

Ennek a gyógyszernek a hatása miatt, a gyógyszer szedésének ideje alatt a vizelete cukor (glükóz) vizsgálatának eredménye pozitív lesz.

Gyermekek és serdülők

Az Invokana alkalmazása 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők számára nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és az Invokana

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható és a gyógynövény-tartalmú gyógyszereket. Ez a gyógyszer befolyásolhatja számos más gyógyszer hatását. Más gyógyszerek is befolyásolhatják ennek a gyógyszernek a hatását.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- a cukorbetegség kezelésére szolgáló egyéb gyógyszerek - akár inzulint vagy egy szulfonilureát (mint pl. glimepirid vagy glipizid) – lehet, hogy kezelőorvosa csökkenteni akarja az Ön adagját, hogy megelőzze a vércukorszint túl alacsonnyá válását (hipoglikémia);
- vérnyomás csökkentésére alkalmazott gyógyszerek (vérnyomáscsökkentők) beleértve a vizelethajtó gyógyszereket (a szervezetben felhalmozódott túlzott folyadékmennyiség csökkentésére használják, vízhajtóként is ismertek) mivel ezek a gyógyszerek csökkenthetik a vérnyomását úgy, hogy eltávolítják a szervezet felesleges víztartalmát. A túl sok vízvesztés lehetséges jeleinek felsorolása a 4. pontban található.
- közönséges orbáncfű (depresszió kezelésére szolgáló gyógynövény);
- karbamazepin, fenitoin vagy fenobarbitál (görcsrohamok kezelésére használt gyógyszerek);
- efavirenz vagy ritonavir (HIV-fertőzés kezelésére használt gyógyszer).
- rifampicin (tuberkulózis kezelésére használt antibiotikum);
- kolesztiramin (a vér koleszterinszintjének csökkentésére használt gyógyszer). Lásd 3. „Hogyan kell szedni ezt a gyógyszert” pontot.
- digoxin vagy digitoxin (bizonyos szívbetegségek kezelésére használt gyógyszerek). Szükség lehet a vér digoxin vagy digitoxin szintjének ellenőrzésére, ha Invokana-t szed.
- dabigatrán (a vérhígító gyógyszer, csökkenti a vérrögképződés kockázatát).

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Az Invokana terhesség alatt nem alkalmazható. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy terhesség kimutatásakor hogyan kell az Invokana-kezelést abbahagyni.

A kanagliflozin nem alkalmazható szoptatás ideje alatt. Beszéljen kezelőorvosával, hogy ennek a gyógyszernek a szedését vagy a szoptatást kell-e abbahagynia.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Invokana nem vagy elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz, eszközök és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban beszámoltak szédülésről vagy szédelésről, amely befolyásolhatja a gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz vagy szerszámok vagy gépek kezeléséhez szükséges képességet.

Amennyiben az Invokana-t más, cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszerekkel, úgynevezett szulfonilureákkal (pl. glimepirid vagy glipozid) vagy inzulinnal együtt alkalmazzák, növekedhet az alacsony vércukorszint (hipoglikémia) kialakulásának a kockázata. Ennek jelei a homályos látás, bizsergő ajkak, remegés, izzadás, sápadtság, hangulatváltozás, szorongás vagy zavartság. Ezek befolyásolhatják a gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz eszközök és gépek kezeléséhez szükséges képességet. Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha az alacsony vércukorszint bármely tünetét észleli.

Az Invokana laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Az Invokana nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Invokana-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Hogyan kell szednie?

- Az Invokana kezdő adagja naponta egy 100 mg-os tablettá. Kezelőorvosa fogja eldönteni, ha az Ön adagját 300 mg-ra kell emelni.
- Kezelőorvosa 100 mg-ra korlátozhatja az Ön adagját, ha Önnek veseproblémái vannak.
- Kezelőorvosa az Önnek megfelelő hatáserősséget fogja felírni.

A gyógyszer szedése

- A tablettát egészben, vízzel nyelje le.
- A tablettát étellel együtt vagy anélkül is beveheti. A tablettáját legjobb a nap első étkezése előtt bevenni.
- Próbálja meg azonos napszakban bevenni. Ez segíthet Önnek, hogy eszébe jusson bevenni.
- Ha kezelőorvosa a kanagliflozint és epesavkötőt, például kolesztiramint (a vér koleszterinszintjét csökkentő gyógyszer) ír fel Önnek, a kanagliflozint az epesavkötő bevétele előtt legalább 1 órával vagy azt követően 4 - 6 órával kell bevennie.

Lehet, hogy kezelőorvosa más vércukorszintet csökkentő gyógyszerrel együtt írja fel az Invokana-t. Az egészsége szempontjából legjobb eredmény elérése érdekében figyeljen arra, hogy a gyógyszereket a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően vegye be.

Diéta és testmozgás

A cukorbetegsége kézbe tartása érdekében továbbra is követnie kell kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy az egészségügyi szakszemélyzet tanácsait a diétára és testmozgásra vonatkozóan. Különösen fontos, hogy ha diabéteszes, ha diabéteszes súlycsökkentő étrendet tart, azt továbbra is tartsa be, amíg ezt a gyógyszert szedi.

Ha az előírtnál több Invokana-t vett be

Ha az előírtnál több gyógyszert vett be, azonnal beszéljen egy orvossal vagy menjen a legközelebbi kórházba.

Ha elfelejtette bevenni az Invokana-t

- Ha elfelejt egy adagot bevenni, amint eszébe jut, vegye be. Azonban, ha közel van a következő adag bevitelének az ideje, hagyja ki az elfelejtett adagot.
- Ne vegyen be kétszeres adagot (két adagot ugyanazon a napon) az elfelejtett adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja az Invokana szedését

Ha abbahagyja a gyógyszer szedését, vérében a vércukorszint emelkedhet. Ne hagyja abba a gyógyszer szedését anélkül, hogy először kezelőorvosával megbeszélne.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Hagyja abba az Invokana szedését és azonnal beszéljen egy orvossal, vagy menjen a legközelebbi kórházba, ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét észleli:

Súlyos allergiás reakció (ritka, 1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)

A súlyos allergiás reakció lehetséges jelei között előfordulhat:

- az arc, az ajkak, a száj, a nyelv vagy a torok duzzanata, ami légzési vagy nyelési nehézségekhez vezethet).

Diabéteszes ketoacidózis (ritka, 1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)

Ezek a diabéteszes ketoacidózis jelei (lásd még 2. pont):

- vizeletében vagy vérében magasabb a „ketontestek” szintje,
- gyors fogyás,
- hányinger vagy hányás,
- hasi fájdalom,
- túlzott szomjúság,
- gyors és mély légzés,
- zavartság,
- szokatlan álomosság vagy fáradtság,
- édeskés szagúvá vált lehelet, édes vagy fém íz a szájában, vagy a vizelete vagy a verejtéke szagának megváltozása.

Ez a vércukorszinttől függetlenül is kialakulhat. A kezelőorvos dönthet úgy, hogy átmenetileg vagy végleg leállítja az Invokana-kezelést.

Kiszáradás (nem gyakori, 100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)

- túl sok folyadék elvesztése a szervezetéből (dehidráció). Ez gyakrabban fordul elő idős betegeknél (75 éves vagy idősebb), csökkent veseműködésű és vízajtó (diuretikum) tablettákat szedőknél.

A kiszáradás lehetséges jelei a következők:

- szédülés vagy kábaság érzése,
- felálláskor jelentkező gyengeség, szédülés vagy ájulás;
- nagyon száraz vagy összeragadó száj, kifejezett szomjúságérzés;
- nagyfokú gyengeség vagy fáradtság;
- kevés vizeletürítés vagy egyáltalán nincs vizeletürítés;
- gyors szívverés.

Mondja el kezelőorvosának, amint lehetséges, ha a következő mellékhatások közül bármelyik jelentkezik Önnél:

Hipoglikémia (nagyon gyakori, 10 beteg közül több mint 1-et érinthet)

- alacsony vércukorszint (hipoglikémia) – ha ezt a gyógyszert inzulinnal vagy egy szulfonilureával (pl. glimpirid vagy glipizid) együtt szedi.

Az alacsony vércukorszint lehetséges jelei a következők:

- homályos látás;
- remegő ajkak;
- remegés, izzadás, sápadtság;
- hangulatváltozás vagy szoronság vagy zavartság.

Kezelőorvosa meg fogja mondani, hogyan kell kezelni az alacsony vércukorszintet és mit kell tenni, ha a fenti jelek közül bármelyik fellép Önnél.

Egyéb mellékhatások:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-et érinthet)

- a hüvely gombás fertőzése.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)

- kiütés vagy vörösség a hímvesszőn vagy a fitymán (gombás fertőzés);
- húgyúti fertőzések;
- vizelési szokások változása (beleértve a gyakrabbi vagy nagyobb mennyiségű vizeletürítést, sürgős vizeletürítési ingert, éjszakai vizeletürítési ingert);
- székrekedés;
- szomjúságérzés;
- hányinger;
- vérvizsgálatok a vérzsír (koleszterin) változását valamint a vörösvértestek mennyiségének (hematokrit) emelkedését mutathatják.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)

- bőrkiütés vagy bőrvörösség - ez lehet viszkető, és ide tartoznak a kiemelkedő dudorok, váladékozás vagy hólyagok;
- csalánkiütés;
- vérvizsgálatok a veseműködés változásait (emelkedett kreatinin vagy húgysav) vagy emelkedett káliumszintet mutathatnak;
- vérvizsgálatok a vér foszfát szintjének emelkedését mutathatják,
- csonttörés,
- veseelégtelenség (elsősorban az szervezetéből történő, túl nagy mennyiségű folyadék elvesztése következtében);
- alsó végtagi amputációk (elsősorban nagylábujj), különösen abban az esetben, ha Önnél nagy a szívbetegség kockázata.
- fitymaszűkület – nehéz hátrahúzni a hímvessző hegye körül lévő előbőrt.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Invokana-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buboréksomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP / Felhasználható) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ne alkalmazza az Invokana-t, ha a csomagolás sérült vagy rongálás jeleit mutatja.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Invokana

- A készítmény hatóanyaga a kanagliflozin.
 - tablettánként 100 mg vagy 300 mg kanagliflozinnak megfelelő kanagliflozin-hemihidráttal tartalmaz.
- Egyéb összetevők:
 - tablettamag: kroszkarmellóz-nátrium, hidroxipropilcellulóz, laktóz (lásd 2. pont, „Az Invokana laktózt tartalmaz”), magnézium-sztearát, és mikrokristályos cellulóz.
 - filmbevonat: makrogol (3350), poli(vinil-alkohol), talkum, titán-dioxid (E171). A 100 mg-os tabletták tartalmaznak továbbá sárga vas-oxidot (E172).

Milyen az Invokana külleme és mit tartalmaz a csomagolás

- Az Invokana 100 mg sárga, kapszula formájú, 11 mm hosszú, egyik oldalán „CFZ”, a másik oldalán „100” felirattal ellátott filmtabletta (tabletta).

- Invokana 300 mg fehér, kapszula formájú, 17 mm hosszú, egyik oldalán „CFZ”, a másik oldalán „300” felirattal ellátott filmtabletta (tabletta).

Az Invokana adagonkénti perforált PVC/alumínium buborékcsomagolásban kapható. Dobozonként 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1, or 100 x 1 tabletta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó:

Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele
04100 Latina
Olaszország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Mundipharma Comm VA
Blarenberglaan 3C
B-2800 Mechelen
Tél/Tel: +32 15 45 11 80

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Konstitucijos pr. 21C
LT-08130 Vilnius
Lithuania
Tel: +370 5 278 68 88

България

ТП „Мундифарма медикъл ООД“
ул. „Кораб планина“ № 8
офис 1
София 1407
Тел.: +359 2 962 13 56

Luxembourg/Luxemburg

Mundipharma Comm VA
Blarenberglaan 3C
B-2800 Mechelen
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 15 45 11 80

Česká republika

Mundipharma GesmbH. Austria - organizační složka ČR
Karolinská 650/1
CZ-186 00 Praha 8 – Karlín
Tel: +420 222 318 221

Magyarország

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

Danmark

Mundipharma A/S
Frydenlandsvej 30
DK-2950 Vedbæk
Tlf: +45 45 17 48 00

Malta

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

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137 955-955

Nederland

Mundipharma Pharmaceuticals B.V.
Leusderend 24
NL-3832 RC Leusden
Tel: +31 33 450 82 70

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Lõdtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France

Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićevo 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Ireland

Mundipharma Pharmaceuticals Limited
Millbank House, Arkle Road
Sandyford
IRL-Dublin 18
Tel: +353 1 2063800

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

Mundipharma Pharmaceuticals Srl
Via G. Serbelloni 4
I-20122 Milano
Tel: +39 02 3182881

Κύπρος

Mundipharma Pharmaceuticals Ltd
Οθέλλου 13, Βιομηχανική Περιοχή Ιδαλίου
CY-2540, Λευκωσία
Τηλ: +357 22 815656

Norge

Janssen-Cilag AS
Postboks 144
NO-1325-Lysaker
Tlf: +47 24 12 65 00

Österreich

Mundipharma Gesellschaft m.b.H.
Apollogasse 16-18
A-1070 Wien
Tel: +43 1 523 25 05 -0

Polska

Mundipharma Polska Sp. z o.o.
ul. Kochanowskiego 45a
PL – 01-864 Warszawa
Tel.: +48 22 866 87 12

Portugal

Mundipharma Farmacêutica, Lda.
Lagoas Park - Edifício 8
PT-2740-268 Porto Salvo
Tel: +351 21 90 13 162

România

Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp B3-B4, Etaj 3
013714 București
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 00

Slovenská republika

Mundipharma Ges.m.b.H.-o.z.
Svätoplukova 28
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 2 6381 1611

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

Mundipharma AB
Möndalsvägen 30B
S-412 63 Göteborg
Tel: +46 31 773 75 30

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

United Kingdom

Napp Pharmaceuticals Limited,
Cambridge Science Park,
Milton Road,
Cambridge, CB4 0AB
Tel: +44 1223 424444

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}.

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.