

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Invokana 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab kanaglifloosinohüdraati koguses, mis vastab 100 mg kanaglifloosinile.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks tablett sisaldab 39,2 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Tablett on kollane, kapslikujuline, umbes 11 mm pikk, toimeainet kiiresti vabastav ja õhukese polümeerikattega, ühel küljel on märgistus „CFZ” ja teisel küljel „100”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Invokana on näidustatud 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanud 18-aastastele ja vanematele patsientidele vere glükoosisisalduse kontrolli parandamiseks.

Monoteraapia

Kui dieet ja füüsiline koormus üksi ei taga piisavat vere glükoosisisalduse kontrolli patsientidel, kellele metformiin ei sobi talumatuse või vastunäidustuste tõttu.

Täiendav ravi

Täiendava ravina koos teiste veresuhkruksisaldust vähendavate ravimitega, sealhulgas insuliin, kui need koos dieedi ja füüsilise koormusega ei taga piisavat vere glükoosisisalduse kontrolli (vt lõikudest 4.4, 4.5 ja 5.1 olemasolevaid andmeid erinevate täiendavate ravimite kohta).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Kanaglifloosiini soovitatav algannus on 100 mg üks kord ööpäevas. Patsientidel, kes taluvad üks kord ööpäevas manustatavat kanaglifloosiini annust 100 mg, kelle eGFR on ≥ 60 ml/min/1,73 m² või CrCl ≥ 60 ml/min ja kes vajavad tugevamat vere glükoosisisalduse kontrolli, võib annust suurendada 300 mg kanaglifloosiinini üks kord ööpäevas suukaudselt (vt allpool ja lõik 4.4).

Ettevaatlik tuleb olla, kui annust suurendatakse patsientidel vanuses ≥ 75 aasta, teadaolevalt kardiovaskulaarse haigusega patsientidel või patsientidel, kellel kanaglifloosiniga indutseeritud diurees tekitab riski (vt lõik 4.4). Vähenenud vedelikumahuga patsientidel soovitatakse see seisund korrigeerida enne ravi alustamist kanaglifloosiniga (vt lõik 4.4).

Kui kanaglifloosini kasutatakse täiendava ravina koos insuliini või insuliini sekretsiooni suurendava ravimiga (nt sulfonüüluurea), võib hüpotlükeemia riski vähendamiseks kaaluda insuliini või insuliini sekretsiooni suurendava ravimi väiksemat annust (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Eakad (≥ 65 -aastased)

Tuleb arvestada neerutalitlust ja vedelikumahu vähenemise riski (vt lõik 4.4).

Neerukahjustusega patsiendid

Patsientidel, kelle eGFR on 60 kuni < 90 ml/min/1,73 m² või CrCl 60 kuni < 90 ml/min, ei ole annuse kohandamine vajalik.

Patsientidel, kelle eGFR on < 60 ml/min/1,73 m² või CrCl < 60 ml/min, ei tohi ravi kanaglifloosiniga alustada. Patsientidel, kes taluvad kanaglifloosini, kuid kelle eGFR langeb püsivalt alla < 60 ml/min/1,73 m² või CrCl < 60 ml/min, tuleb kanaglifloosini annust kohandada või säilitada 100 mg üks kord päevas. Kanaglifloosini ravi tuleb katkestada, kui eGFR on püsivalt < 45 ml/min/1,73 m² või CrCl < 45 ml/min (vt lõigud 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2).

Kanaglifloosini ei tohi samuti kasutada lõppstaadiumis neeruhaigusega (ESRD) patsientidel või patsientidel, kes saavad dialüüsi, sest eeldatakse, et see ei ole sellel populatsioonil efektiivne (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustusega patsiendid

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Kanaglifloosini ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel ja selle kasutamine ei ole sellistel patsientidel soovitatav (vt lõik 5.2).

Lapsed

Kanaglifloosini ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne

Invokanat tuleb võtta suu kaudu üks kord ööpäevas, soovitatavalt enne päeva esimest söögikorda. Tabletid tuleb alla neelata tervelt.

Kui annus jääb vahele, tuleb see võtta kohe, kui patsiendile meelde tuleb, siiski ei tohi samal päeval topeltannust võtta.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

Invokanat ei ole uuritud 1. tüüpi suhkurtõvega patsientidel ja selle kasutamine ei ole seetõttu sellistel patsientidel soovitatav.

Invokanat ei tohi kasutada diabeetilise ketoatsidoosi raviks, sest see ei ole sellisel juhul efektiivne.

Kasutamine neerukahjustusega patsientidel

Kanaglifloosiini efektiivsus sõltub neerufunktsioonist ja selle efektiivsus on vähenenud mõõduka neerukahjustusega patsientidel, ja tõenäoliselt puudub tõsise neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.2).

Patsientidel, kelle eGFR on < 60 ml/min/1,73 m² või CrCl < 60 ml/min, teatati suuremast vedelikumahu vähenemisest tingitud kõrvaltoimete (nt posturaalne pearinglus, ortostaatiline hüpotensioon, hüpotensioon) esinemisest, eriti annusega 300 mg. Veel teatati sellistel patsientidel rohkematest suurenenud kaaliumisisalduse juhtudest ja seerumi kreatiini ning vere ureaalämmastiku (BUN-i) ulatuslikumast suurenemisest (vt lõik 4.8).

Seetõttu tuleb piirduda kanaglifloosiini annusega 100 mg üks kord ööpäevas nendel patsientidel, kelle eGFR on < 60 ml/min/1,73m² või CrCl < 60 ml/min ja ravi kanaglifloosiiniga ei tohi kasutada patsientidel, kelle eGFR on < 45 ml/min/1,73 m² või CrCl < 45 ml/min (vt lõik 4.2). Kanaglifloosiini ei ole uuritud tõsise neerukahjustusega (eGFR < 30 ml/min/1,73 m² või CrCl < 30 ml/min) või ESRD-iga patsientidel.

Neerutalitlust soovitatakse jälgida järgmiselt:

- enne ravi alustamist kanaglifloosiiniga ja seejärel vähemalt kord aastas (vt lõigud 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2);
- enne ravi alustamist teiste ravimitega, mis võivad halvendada neerutalitlust ja seejärel perioodiliselt;
- vähemalt 2...4 korda aastas patsientidel, kelle neerufunktsioon läheneb mõõdukale neerukahjustusele. Kui eGFR või CrCl langeb püsivalt vastavalt < 45 ml/min/1,73 m² või < 45 ml/min, tuleb ravi kanaglifloosiiniga katkestada.

Kasutamine patsientidel, kellel esineb vedelikumahu vähenemisega seotud kõrvaltoimete risk

Oma toime mehhanismi tõttu kanaglifloosiin suurendades glükoosi eritumist uriiniga (UGE) indutseerib osmootset diureesi, mis võib vähendada intravaskulaarset mahtu ja langetada vererõhku (vt lõik 5.1). Kanaglifloosiini kontrollitud kliinilistes uuringutes täheldati vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete (nt posturaalne pearinglus, ortostaatiline hüpotensioon või hüpotensioon) sagenemist rohkem 300 mg annusega ja need esinesid sagedamini esimese kolme kuu jooksul (vt lõik 4.8).

Ettevaatlik tuleb olla patsientidega, kellel kanaglifloosiinist põhjustatud vererõhu langus võib kujutada riski, nagu patsientidel, kellel on teadaolev kardiovaskulaarne haigus, patsientidel, kelle eGFR on < 60 ml/min/1,73 m², antihüpertensiivset ravi saavad patsiendid, kellel on anamneesis hüpotensioon, patsiendid, kes saavad diureetikume või eakad patsiendid (≥ 65 -aastased) (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Vähenenud vedelikumahu tõttu täheldati tavaliselt väikest keskmist eGFR-i vähenemist esimese 6 nädala jooksul pärast ravi alustamist kanaglifloosiiniga. Patsientidel, kes on tundlikud ülalkirjeldatud suurema intravaskulaarse mahu vähenemise suhtes, täheldati mõnikord suuremaid eGFR-i vähenemisi ($> 30\%$), mis seejärel paranesid ja nõudsid harva ravi katkestamist kanaglifloosiiniga (vt lõik 4.8).

Patsientidele tuleb öelda, et nad teataksid vedelikumahu vähenemise sümptomitest. Kanaglifloosiini ei soovitata lingudiureetikume saavatele patsientidele (vt lõik 4.5) või vähenenud vedelikumahuga, nt ägedast haigusest tingitud (nagu gastrointestinaalne haigus) patsientidele.

Kui kanaglifloosiini saavatel patsientidel esinevad seisundid, mis võivad viia vedelikumahu vähenemisele (nagu mao-seedetrakti haigus), soovitatakse hoolikalt jälgida vedelikumahtu (nt füüsiline läbivaatus, vererõhu mõõtmised, laboratoorsed analüüsid, sealhulgas neerutalitluse testid) ja seerumi elektrolüüte. Patsientidel, kellel väheneb ravi ajal kanaglifloosiiniga veremaht, võib kaaluda ravi ajutist katkestamist kuni seisundi korrigeerimiseni. Katkestamisel tuleb kaaluda sagedasemat glükoosisisalduse jälgimist.

Diabeetiline ketoatsidoos

Harvadel juhtudel on teatatud diabeetilisest ketoatsidoosist (DKA) (sh eluohtlikud juhud) kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt SGLT2 inhibiitoritega (sh kanaglifloosin) ravitud patsientidel. Mitmetel juhtudel oli seisundi kliiniline pilt ebatüüpiline, veresuhkru väärtused olid tõusnud vaid mõõdukalt, jäädes alla 14 mmol/l (250 mg/dl). Ei ole teada, kas DKA esinemise tõenäosus on suurem kanaglifloosiini suuremate annuste kasutamisel.

Diabeetilise ketoatsidoosi riskiga tuleb arvestada, kui esinevad mittespetsiifilised sümptomid nagu iiveldus, oksendamine, isutus, kõhuvalu, ülemäärane janu, hingamisraskused, segasus, ebatavaline väsimus või unisus. Patsiente, kellel tekivad sellised sümptomid, tuleb otsekohe ketoatsidoosi suhtes hinnata, vaatamata sellele, milline on veresuhkru tase.

Patsientidel, kellel kahtlustatakse või on diagnoositud DKA, tuleb kanaglifloosiniga ravi otsekohe peatada.

Ravi tuleb katkestada patsientidel, kes on hospitaliseeritud seoses suuremahulise kirurgilise operatsiooniga või akuutse tõsise haigestumisega. Mõlemal juhul võib patsiendi seisundi stabiliseerumisel kanaglifloosin-ravi taas jätkata.

Enne kanaglifloosin-ravi alustamist tuleb kaaluda patsiendi anamneesis olevaid tegureid, mille tõttu patsiendil võib olla eelsoodumus ketoatsidoosi tekkeks.

Patsiendid, kellel võib olla suurem risk DKA tekkeks, sh väikese beetarakkude funktsionaalse reserviga patsiendid (sh II tüüpi diabeediga patsiendid, kellel on madal C-peptiidi tase või latentse autoimmuunse diabeediga täiskasvanud patsiendid (LADA) või pankreatiidi anamneesiga patsiendid), patsiendid, kelle seisund põhjustab piiratud toitumist või tugevat dehüdratsiooni, patsiendid, kellel on vähendatud insuliini annuseid ja patsiendid, kelle insuliinivajadus on suurenenud ägeda haigestumise, kirurgilise sekkumise või alkoholi kuritarvitamise tõttu. Neil patsientidel tuleb SGLT2 inhibiitoreid kasutada ettevaatusega.

SGLT2 inhibiitorravi taasalustamine patsientidel, kellel on varem esinenud DKA SGLT2 inhibiitori kasutamise ajal, ei ole soovitatav, välja arvatud juhul kui on selgunud ja kõrvaldatud muu soodustav tegur.

Kanaglifloosiini ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud I tüüpi diabeediga patsientidel ning seda ei tohi kasutada I tüüpi diabeediga patsientide raviks. Vähesed kliinilistest uuringutest saadud andmed on näidanud, et DKA esinemissagedus I tüüpi diabeediga patsientide seas, kes said ravi SGLT2 inhibiitoriga, oli sage.

Tõusnud hematokrit

Kanaglifloosinraviga täheldati hematokriti tõusu (vt lõik 4.8), seetõttu on vajalik ettevaatus juba tõusnud hematokritiga patsientidel.

Eakad (≥ 65 -aastased)

Eakatel patsientidel võib esineda vedelikumahu vähenemise suurem risk, neid ravitakse suurema tõenäosusega diureetikumidega ja neil võib esineda neerutalitluse kahjustus. Patsientidel vanuses ≥ 75 aastat teatati vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete (nt posturaalne pearinglus, ortostaatiline hüpotensioon, hüpotensioon) suuremast esinemissagedusest. Veel teatati sellistel patsientidel suuremast eGFR-i vähenemisest (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Suguelundite seeninfektsioonid

Samalaadselt naatriumi-glükoosi kotransporter 2 (SGLT2) inhibeerimise mehhanismiga, mille puhul esineb suurenenud UGE, teatati kliinilistes uuringutes vulvovaginaalsest kandidiaasist naistel ja

balaniidist või balanopostiidist meestel (vt lõik 4.8). Infektsiooni teke oli tõenäolisem neil mees- ja naispatsientidel, kellel oli anamneesis suguelundite seeninfektsioonid. Balaniit või balanoprositiit esines peamiselt ümberlõikamata meespatsientidel. Harvadel juhtudel teatati fimosist ja mõnikord tehti ümberlõikamine. Enamikku genitaalide seeninfektsioonidest raviti toopiliste seenevastaste ravimitega, mille oli välja kirjutanud tervishoiutöötaja või oli patsient ise ravinud, jätkates samal ajal ravi Invokanaga.

Südamepuudulikkus

Kogemused New York Heart Associationi (NYHA) III klassi patsientidega on piiratud ja kogemused puuduvad kanaglifloosini kliinilistest uuringutest NYHA IV klassi patsientidega.

Uriini laboratoorne hindamine

Oma toimemehhanismi tõttu on kanaglifloosini võtvatel patsientidel uriini glükoositest positiivne.

Laktoositalumatus

Tabletid sisaldavad laktoosi. Seda ravimit ei tohi võtta patsiendid harvaesinevate pärilike haigustega, nagu galaktoosi talumatus, laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäired.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

Diureetikumid

Kanaglifloosin võib tugevdada diureetikumide toimet ning suurendada dehüdratsiooni ja hüpotensiooni riski (vt lõik 4.4).

Insuliin ja insuliini sekretsiooni suurendavad ravimid

Insuliin ja insuliini sekretsiooni suurendavad ravimid, nagu sulfonüüluuread, võivad põhjustada hüpotensiooni. Seetõttu võib hüpotensiooni riski vähendamiseks vajalik olla insuliini või insuliini sekretsiooni suurendava ravimi väiksem annus kanaglifloosiniga kombineerimisel (vt lõigus 4.2 ja 4.8).

Farmakokineetilised koostoimed

Muude ravimite mõju kanaglifloosinile

Kanaglifloosini metabolism toimub peamiselt glükuronidkonjugatsiooni kaudu, mida vahendavad UDP glükuronosültransferaas 1A9 (UGT1A9) ja 2B4 (UGT2B4). Kanaglifloosini transpordib P-glükoproteiin (P-gp) ja rinnavähi resistentsusvalk (BCRP).

Ensüümi indutseerijad (nagu naistepuna ehk *Hypericum perforatum*, rifampitsiin, barbituraadid, fenütoiin, karbamasepiin, ritonaviir, efavirens) võivad tõsta kanaglifloosini vähenenud plasmakontsentratsiooni. Pärast kanaglifloosini manustamist koos rifampitsiiniga (erinevate aktiivsete transporterite ja ravimeid metaboliseerivate ensüümide indutseerija) täheldati kanaglifloosini plasmakontsentratsiooni (AUC) ja maksimaalse kontsentratsiooni (C_{max}) vähenemist vastavalt 51% ja 28% võrra. Kanaglifloosini ekspositsiooni vähenemine võib vähendada efektiivsust.

Kui UGT-de ja transportvalkude kombineeritud indutseerijat tuleb manustada koos kanaglifloosiniga, on kanaglifloosinile tekkiva vastuse hindamiseks asjakohane vere glükoosisalduse kontrolli jälgimine. Kui UGT ensüümide indutseerijat tuleb manustada koos kanaglifloosiniga, võib annuse suurendamist 300 mg ööpäevas kaaluda patsientidel, kes juba taluvad annust 100 mg kanaglifloosini ööpäevas, kelle eGFR on ≥ 60 ml/min/1,73 m² või CrCl ≥ 60 ml/min ja kes vajavad vere glükoosisalduse lisakontrolli. Patsientidel, kelle eGFR on 45 kuni < 60 ml/min/1,73 m² või CrCl 45 kuni < 60 ml/min ja kes võtavad kanaglifloosini 100 mg ööpäevas ning kes saavad kaasnevat ravi UGT ensüümi indutseerijaga ja vajavad vere glükoosisalduse lisakontrolli, tuleb kaaluda teisi vere glükoosisaldust vähendavaid ravimeid (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kolestüramiin võib vähendada kanaglifloosiini plasmakontsentratsiooni. Kanaglifloosiini tuleb manustada vähemalt 1 tund enne või 4...6 tundi pärast sapphapete sekverstante, et vähendada võimalikke häireid nende imendumises.

Koostoimete uuringud viitavad, et kanaglifloosiini farmakokineetikat ei mõjuta metformiin, hüdroklorotiasiid, suukaudsed kontratseptiivid (etinüülöstradiol ja levonorgestrol), tsüklosporiin ja/või probenetsiid.

Kanaglifloosiini mõju muudele ravimitele

Digoksiin: Kanaglifloosiini annus 300 mg üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul kombinatsioonis digoksiini 0,5 mg üksikannusega, millele järgnes annus 0,25 mg ööpäevas 6 päeva jooksul, põhjustas digoksiini AUC 20% suurenemise ja C_{max} -i 36% suurenemise, mille põhjuseks oli tõenäoliselt P-gp inhibeerimine. On täheldatud, et kanaglifloosiin inhibeerib P-gp-d *in vitro*. Digoksiini või muid südameglükosiide (nt digitoksiin) võtvaid patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida.

Dabigatraan: Kanaglifloosiini (nõrk P-gp inhibiitor) koosmanustamise toimet dabigatraaneteksiladile (P-gp substraat) ei ole uuritud. Kuna dabigatraani kontsentratsioonid võivad kanaglifloosiini juuresolekul suureneada, tuleb jälgida veritsuse või aneemia sümptome kui dabigatraani kombineeritakse kanaglifloosiiniga.

Simvastatiin: Kanaglifloosiini annus 300 mg üks kord ööpäevas 6 päeva jooksul kombinatsioonis simvastatiini (CYP3A4 substraat) 40 mg üksikannusega põhjustas simvastatiini AUC 12% suurenemise ja C_{max} -i 9% suurenemise ning simvastatiinhappe AUC 18% ja C_{max} -i 26% suurenemise. Simvastatiini ja simvastatiinhappe plasmakontsentratsioonide suurenemist ei peeta kliiniliselt oluliseks.

Rinnavähi resistentsusvalgu inhibeerimist kanaglifloosiini poolt ei saa soolestiku tasandil välistada ja seetõttu võib tekkida suurenenud ekspositsioon ravimite korral, mida rinnavähi resistentsusvalk transpordib, näiteks teatud statiinid, nagu rosuvastatiin, ja mõned vähivastased ravimid.

Koostoimete uuringutes ei olnud kanaglifloosiinil püsikontsentratsioonide juures olulist toimet metformiini, suukaudsete kontratseptiivide (etinüülöstradiol ja levonorgestrel), glibenklamiidi, parasetamooli, hüdroklorotiasiidi või varfariini farmakokineetikale.

Mõju ravimtestidele ja laboratoorsetele testidele

1,5-AG test

Invokana kasutamisel tekkinud glükoosi suurenenud eritumine uriiniga võib näidata väärtelt väiksemat 1,5-anhüdroglütsitooli (1,5-AG) sisaldust ja muuta 1,5-AG mõõtmise glükeemilise kontrolli hindamisel ebausaldusväärseks. Seetõttu ei tohi kanaglifloosiini kasutataval patsientidel kasutada glükeemilise kontrolli hindamiseks 1,5-AG teste. Täpsema teabe saamiseks on soovitatav võtta ühendust spetsiifilise 1,5-AG testi tootjaga.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kanaglifloosiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Katsed loomadel on näidanud reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3).

Kanaglifloosiini ei tohi raseduse ajal kasutada. Raseduse tuvastamisel tuleb ravi kanaglifloosiiniga katkestada.

Imetamine

Ei ole teada, kas kanaglifloosin ja/või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Saadaolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomade kohta näitavad, et kanaglifloosin/metaboliidid eritub(vad) rinnapiima, samuti on näidatud farmakoloogiliselt vahendatud toimeid rinnapiimatoitudele olevatele järglastele ja noortele rottidele, kes on kanaglifloosiniga kokku puutunud (vt lõik 5.3). Riski vastündinutele/imikutele ei saa välistada. Kanaglifloosini ei tohi imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Kanaglifloosini toimet fertiilsusele ei ole inimestel uuritud. Loomkatsed ei näita kahjulikku toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kanaglifloosin ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Siiski tuleb patsiente teavitada hüpotükeemia riskist, kui kanaglifloosini kasutatakse täiendava ravina koos insuliini või insuliini sekretsiooni suurendava ravimiga, ja vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete (nagu posturaalne pearinglus) suurenenud riskist (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kanaglifloosini ohutust hinnati 10 285-1 2. tüüpi suhkurtõvega patsiendil, sealhulgas 3139 patsiendil, keda raviti 100 mg kanaglifloosiniga, ja 3506 patsiendil, keda raviti 300 mg kanaglifloosiniga. Patsiendid osalesid üheksas III faasi topeltblindas kontrollitud kliinilises uuringus.

Peamine ohutuse ja talutavuse hindamine viidi läbi nelja 26-nädalase platseebokontrolliga kliinilise uuringu (monoteraapia ja täiendav ravi metformiiniga, metformiini ja sulfonüüluureaga ning metformiini ja pioglitasoniga) ühendatud analüüsis (n = 2313). Insuliini või sulfonüüluureaga kombineerimisel olid ravi ajal kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed hüpotükeemia, vulvovaginaalne kandidiaas, kuseteede infektsioon ja polüuuria või pollakisuuria (st sage urineerimine). Kõrvaltoimed, mis viisid ravi katkestamisele $\geq 0,5\%$ -l kõigist kanaglifloosiniga ravitud patsientidest, olid nendes uuringutes vulvovaginaalne kandidiaas (0,7%-l naispatsientidest) ja balaniti või balanopostiit (0,5%-l meespatsientidest). Ohutuse lisaanalüüsid (sealhulgas pikaajalised andmed) kogu kanaglifloosini programmist (platsebo ja aktiivse kontrolliga uuringud) pärinevate andmetega viidi läbi teatatud kõrvaltoimete hindamiseks, et tuvastada kõrvaltoimed (vt tabel 1) (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 1 toodud kõrvaltoimed põhinevad ülalkirjeldatud nelja 26-nädalase platseebokontrolliga uuringu (n = 2313) ühendatud analüüsil. Tabelis on toodud ka kanaglifloosini kõrvaltoimed, millest on teatatud ülemaailmselt turuletulekujärgsel kasutamisel. Allpool toodud kõrvaltoimed on esitatud sageduse ja organsüsteemi klassi alusel. Kõrvaltoimete sagedus on määratletud järgmiste kategooriate alusel: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kõrvaltoimed (MedDRA) platseebokontrolliga uuringutest^a ja turuletulekujärgsest kogemusest tabelina

Organsüsteemi klass Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	
Väga sage	Hüpoglükeemia koos insuliini või sulfonüüluureaga
Aeg-ajalt	Dehüdratsioon*
Harv	Diabeetiline ketoatsidoos**
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Aeg-ajalt	Posturaalne peeringlus*, süngoop*
<i>Vaskulaarsed häired</i>	
Aeg-ajalt	Hüpotensioon*, ortostaatiline hüpotensioon*
<i>Seedetrakti häired</i>	
Sage	Kõhukinnisus, janu ^b , iiveldus
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
Aeg-ajalt	Lööve ^c , urtikaaria
Teadmata	Angioödeem ^d
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	
Aeg-ajalt	Luumurd ^e
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	
Sage	Polüuuria või pollakisuuria ^f , kuseteede infektsioon (turuletulekujärgselt on teatatud põelonefriidist ja urosepsisest)
Aeg-ajalt	Neerupuudulikkus (peamiselt vedelikumahu vähenemise kontekstis)
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme kahjustused</i>	
Väga sage	Vulvovaginaalne kandidoos** ^g
Sage	Balaniit või balanopostiit** ^h
<i>Uuringud</i>	
Sage	Düslipideemia ⁱ , hematokriti suurenemine** ^j
Aeg-ajalt	Vere kreatiniinisalduse suurenemine** ^k , vere ureasisalduse suurenemine ** ^l , vere kaaliumisisalduse suurenemine** ^m , vere fosfaadisisalduse suurenemine ⁿ

-
- * Seotud vedelikumahu vähenemisega; vt lõik 4.4.
- ** Vt lõik 4.4.
- a Eraldiolevatest kesketest uuringutest (sh mõõduka neerukahjustusega patsiendid; eakad patsiendid (≥ 55 -aastased kuni ≤ 80 -aastased); suurenenud kardiovaskulaarse riskiga patsiendid) pärit ohutusprofiile peeti üldiselt vastavaks selles tabelis näidatud kõrvaltoimetele.
- b Janu hõlmab termineid „janu”, „suukuivus” ja „polüdüpsia”.
- c Lööve hõlmab mõisteid „erütematoosne lööve”, „generaliseerunud lööve”, „makulaarne lööve”, „makulopapulaarne lööve”, „papulaarne lööve”, „sügelev lööve”, „pustulaarne lööve” ja „vesikulaarne lööve”.
- d Põhineb kanaglifloosiini turuletulekujärgsel kogemusel.
- e Luumurrust teatati 100 mg kanaglifloosiini manustamisel 0,7% juhtudest ja 300 mg manustamisel 0,6% juhtudes, platseebo manustamisel 0,3% juhtudest. Lisateabe saamiseks vt allpool lõiku luumurdude kohta.
- f Polüuuria või pollakisuuria hõlmab mõisteid „polüuuria”, „pollakisuuria”, „uriinipakitsus”, „noktuuria” ja suurenenud uriinikogus”.
- g Vulvovaginaalne kandidoos hõlmab mõisteid „vulvovaginaalne kandidoos”, „vulvovaginaalne seeninfektsioon”, „vulvovaginiit”, „vaginaalne infektsioon”, „vulviit” ja „genitaalne seeninfektsioon”.
- h Balaniit või balanopostiit hõlmab mõisteid „balaniit”, „balanopostiit”, „*Candida* balaniit” ja „suguelundite seeninfektsioon”.
- i Keskmine protsendiline suurenemine algtasemest kanaglifloosiin 100 mg ja 300 mg vs platseebo olid vastavalt totaalsel kolesteroolil 3,4% ja 5,2% vs 0,9%; HDL-kolesteroolil 9,4% ja 10,3% vs 4,0%; LDL-kolesteroolil 5,7% ja 9,3% vs 1,3%; mitte-HDL-kolesteroolil 2,2% ja 4,4% vs 0,7%; triglütseriididel 2,4% ja 0,0% vs 7,6%.
- j Keskmine muutus algtasemest hematokritis oli vastavalt 2,4% ja 2,5% kanaglifloosiin 100 mg ja 300 mg võrreldes 0,0% platseebol.
- k Keskmine protsendiline muutus algtasemest kreatiniinis oli vastavalt 2,8% ja 4,0% kanaglifloosiin 100 mg ja 300 mg võrreldes 1,5% platseebol.
- l Keskmine protsendiline muutus algtasemes vere urealämmastikus oli vastavalt 17,1% ja 18,0% kanaglifloosiin 100 mg ja 300 mg võrreldes 2,7% platseebol.
- m Keskmine protsendiline muutus algtasemes vere kaaliumisisalduses oli vastavalt 0,5% ja 1,0% kanaglifloosiin 100 mg ja 300 mg võrreldes 0,6% platseebol.
- n Keskmine protsendiline muutus algtasemes seerumi fosfaadisalduses oli 100 mg kanaglifloosiinil 3,6% ja 300 mg kanaglifloosiinil 5,1% võrreldes 1,5% platseebol.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimed

Nelja 26-nädalase platseebokontrollitud uuringu ühendatud analüüsis oli kõigi vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete (nt posturaalne pearinglus, ortostaatiline hüpotensioon, hüpotensioon, dehüdratsioon ja süngoop) esinemissagedus 1,2% kanaglifloosiin 100 mg, 1,3% kanaglifloosiin 300 mg ja 1,1% platseebo puhul. Kahes aktiivse kontrolliga uuringus oli esinemissagedus kanaglifloosiini rühmas sarnane võrdlusravimite puhul täheldatuga.

Kardiovaskulaarses uuringus, kus patsiendid olid üldiselt vanemad ja diabeetiliste tüsistuste esinemissagedus suurem, oli vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete esinemissagedus 2,8% kanaglifloosiin 100 mg, 4,6% kanaglifloosiin 300 mg ja 1,9% platseebo puhul.

Nende kõrvaltoimete riskitegurite hindamiseks viidi läbi kaheksa kontrollitud III faasi uuringu patsientide suurem ühendatud analüüs (N = 9439), mis hõlmas mõlemat kanaglifloosiini annust. Ühendatud analüüsis esines lingudiureetikume saavatel patsientidel, algse eGFR-iga 30 kuni < 60 ml/min/1,73 m² patsientidel ja ≥ 75 aasta vanustel patsientidel üldiselt nende kõrvaltoimete suurem esinemissagedus. Lingudiureetikume saavatel patsientidel oli esinemissagedus 3,2% kanaglifloosiin 100 mg puhul ja 8,8% kanaglifloosiin 300 mg puhul võrreldes 4,7%-ga kontrollrühmas. Algse eGFR-iga 30 kuni < 60 ml/min/1,73 m² patsientidel oli esinemissagedus 4,8% kanaglifloosiin 100 mg puhul ja 8,1% kanaglifloosiin 300 mg puhul võrreldes 2,6%-ga kontrollrühmas. ≥ 75 aasta vanustel patsientidel oli esinemissagedus 4,9% kanaglifloosiin 100 mg puhul ja 8,7% kanaglifloosiin 300 mg puhul võrreldes 2,6%-ga kontrollrühmas (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kardiovaskulaarses uuringus ja suuremas ühendatud analüüsis ei esinenud kanaglifloosiiniga sagedamini ravi katkestamist vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete tõttu ega vähenenud vedelikumahuga seotud raskeid kõrvaltoimeid.

Hüopoglükeemia kasutamisel täiendava ravina koos insuliini või insuliini sekretsiooni soodustava ravimiga

Ravirühmades, sealhulgas platseeborühmas, oli kasutamisel monoterapiaplane või täiendava ravina metformiinile hüopoglükeemia esinemissagedus väike (umbes 4%). Kui kanaglifloosin lisati insuliinravile, täheldati hüopoglükeemiat 49,3%-l, 48,2%-l ja 36,8%-l patsientidest, keda raviti vastavalt kanaglifloosin 100 mg, kanaglifloosin 300 mg ja platseeboga, ning raske hüopoglükeemia esines 1,8%-l, 2,7%-l ja 2,5%-l patsientidest, keda raviti vastavalt kanaglifloosin 100 mg, kanaglifloosin 300 mg ja platseeboga. Kui kanaglifloosin lisati ravile sulfonüüluureaga, täheldati hüopoglükeemiat 4,1%-l, 12,5%-l ja 5,8%-l patsientidest, keda raviti vastavalt kanaglifloosin 100 mg, kanaglifloosin 300 mg ja platseeboga (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Suguelundite seeninfektsioonid

Vulvovaginaalsest kandidiaasist (sealhulgas vulvovaginiidist ja vulvovaginaalsest seeninfektsioonist) teatati 3,2%-l platseeboga ravitud naispatsiendil võrreldes 10,4% ja 11,4% vastavalt kanaglifloosin 100 mg ja kanaglifloosin 300 mg-ga ravitud naispatsiendiga. Enamik teateid vulvovaginaalse kandidiaasi kohta pärines esimesest neljast ravikuust kanaglifloosiniga. Kanaglifloosini võtvate naispatsientide hulgas esines enam kui üks infektsioon 2,3%-l. Kokku 0,7% naispatsientidest katkestas ravi kanaglifloosiniga vulvovaginaalse kandidiaasi tõttu (vt lõik 4.4).

Candida põhjustatud balaniidist või balanopostiidist teatati 0,6%-l platseeboga ravitud meespatsiendil võrreldes 4,2% ja 3,7% vastavalt kanaglifloosin 100 mg ja kanaglifloosin 300 mg-ga ravitud meespatsiendiga. Kanaglifloosini võtvate meespatsientide hulgas esines enam kui üks infektsioon 0,9%-l. Kokku 0,5% meespatsientidest katkestas ravi kanaglifloosiniga *Candida* põhjustatud balaniidi või balanopostiidi tõttu. Harvadel juhtudel teatati fimosist ja mõnikord tehti ümberlõikamine (vt lõik 4.4).

Kuseteede infektsioonid

Kuseteede infektsioonidest teatati sagedamini kanaglifloosin 100 mg ja 300 mg (vastavalt 5,9% ja 4,3%) kui platseebo puhul (4,0%). Enamik infektsioone olid kerged kuni mõõdukad ja raskete kõrvaltoimete esinemissagedus ei suurenenud. Uuringus osalejad allusid standardsetele ravimeetoditele, jätkates ravi kanaglifloosiniga.

Luumurd

Kardiovaskulaarses uuringus 4327-l teadaoleva või suure tekkeriskiga kardiovaskulaarse haigusega patsiendil oli luumurdude esinemissagedus 100 patsiendiaasta kohta kanaglifloosini annusega 100 mg, kanaglifloosini annusega 300 mg ja platseeboga vastavalt 1,6%, 1,6% ning 1,1%, kusjuures luumurdude esinemissageduse erinevust ravirühmade vahel täheldati esimese 26 ravinädala jooksul. Teises 2. tüüpi diabeedi kanaglifloosini uuringus, kuhu kaasati umbes 5800 patsienti hõlmanud diabeedi üldpopulatsioon, ei leitud luumuru riski esinemises erinevusi võrreldes kontrollpopulatsiooniga. 104 ravinädala järel ei mõjutanud kanaglifloosin negatiivselt luu mineraalset tihedust.

Eripopulatsioonid

Eakad (≥ 65 -aastased)

Kaheksa platseebokontrolliga ja aktiivse kontrolliga uuringute ühendatud analüüsis peeti eakate patsientide ohutusprofiili üldiselt vastavaks nooremate patsientide omale. Patsientidel vanuses ≥ 75 aastat esines vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete (nagu posturaalne peeringlus, ortostaatiline hüpotensioon, hüpotensioon) suurem esinemissagedus: 4,9%, 8,7% ja 2,6% vastavalt kanaglifloosin 100 mg, kanaglifloosin 300 mg ning kontrollrühmas. eGFR-i vähenemisest teatati kanaglifloosin 100 mg ja 300 mg rühmas (vastavalt -3,6% ja -5,2%) võrreldes kontrollrühmaga (-3,0%) (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Neerukahjustusega patsiendid (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² või CrCl < 60 ml/min)

Patsientidel, kelle esialgne eGFR oli < 60 ml/min/1,73 m² või CrCl < 60 ml/min, esines vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete (nt posturaalne peeringlus, ortostaatiline hüpotensioon,

hüpotensioon) suurem esinemissagedus: 4,7% kanaglifloosin 100 mg, 8,1% kanaglifloosin 300 mg ja 1,5% platseeboga (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Seerumi kaaliumisisalduse suurenemise üldine esinemissagedus oli mõõduka neerukahjustusega patsientidel 7,5%, 12,3% ja 8,1% vastavalt kanaglifloosin 100 mg, kanaglifloosin 300 mg ja platseeboga. Üldiselt oli suurenemine mõõduv ega vajanud spetsiifilist ravi.

Seerumi kreatiniinisalduse suurenemist 10...11% ja BUN-i suurenemist 12% võrra täheldati mõlema kanaglifloosiini annusega. Patsientide osakaal, kellel ükskõik millal ravi ajal esines eGFR-i suur vähenemine (> 30%), oli 9,3% kanaglifloosin 100 mg rühmas, 12,2% kanaglifloosin 300 mg rühmas ja 4,9% platseeborühmas. Uuringu lõpp-punktis esines selline vähenemine 3,0%-l kanaglifloosin 100 mg, 4,0%-l kanaglifloosin 300 mg ja 3,3%-l platseeboga ravitud patsientidest (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas,* kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kanaglifloosiini üksikannused kuni 1600 mg tervetel isikutel ja 300 mg kaks korda päevas 12 nädala jooksul olid 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel üldiselt hästi talutavad.

Ravi

Üleannustamise korral on mõistlik võtta tavapäraseid kasutusele toetavad meetmed, nt eemaldada imendumata materjal seedetraktist, kasutada kliinilist jälgimist ja alustada vajaduse korral kliinilisi mõõtmisi. 4-tunnise hemodialüüsi seansiga eemaldati ebaolulisel määral kanaglifloosiini. Eeldatavalt ei saa kanaglifloosiini dialüüsida peritoneaaldialüüsiga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: diabeedi raviks kasutatavad ained; teised glükoosisisaldust vähendavad ained, välja arvatud insuliinid. ATC-kood: A10BX11.

Toimemehhanism

SGLT2 transporter, mis on ekspresseeritud proksimaalsetes neerutorukestes, vastutab suurema osa filtreerunud glükoosi reabsorptsiooni eest torukese valendikust. Suhkurtõvega patsientidel on suurenenud renaalne glükoosi reabsorptsioon, mis võib soodustada püsivat suurenenud veresuhkruisisaldust. Suukaudselt manustatav kanaglifloosin on aktiivne SGLT2 inhibiitor. SGLT2 inhibeerimisel vähendab kanaglifloosin filtreeritud glükoosi reabsorptsiooni ja langetab renaalset läve glükoosi jaoks (RT_G). Sellega suurendab kanaglifloosin UGE-d, vähendades selle insuliinist sõltumatu mehhanismiga 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel plasma glükoosisisaldust. Glükoosi suurenenud eritumine uriiniga SGLT2 inhibeerimisel põhjustab ka osmootset diureesi ja diureetiline toime viib süstoolse vererõhu languseni; glükoosi suurenenud eritumine uriiniga põhjustab kaloreite kaotust ja seetõttu kehakaalu langust, nagu on näidatud 2. tüüpi suhkurtõvega patsientide uuringutes.

Kanaglifloosiini toime suurendada glükoosi eritumist uriiniga, mis otseselt vähendab plasma glükoosisisaldust, ei sõltu insuliinist. Kliinilistes uuringutes kanaglifloosiniga on täheldatud homöostaasi mudeliga hinnatava beetarakkude talitluse (HOMA beeta-rakud) paranemist ja paranenud beetarakkude insuliini sekretsiooni vastusena toidusegu manustamise testile.

III faasi uuringutes andis 300 mg kanaglifloosiini manustamine enne sööki suurema postprandiaalse glükoosi vähenemise kui 100 mg annuse puhul. 300 mg kanaglifloosiini toime võib osaliselt olla põhjustatud intestinaalse SGLT1 (oluline intestinaalne glükoosi transporter) lokaalsest inhibeerimisest seoses kanaglifloosiini mööduvate suurte kontsentratsioonidega soolevalendikus enne ravimi imendumist (kanaglifloosiin on SGLT1 transporteri nõrk inhibiitor). Uuringud ei ole näidanud kanaglifloosiini puhul glükoosi malabsorptsiooni.

Farmakodünaamilised omadused

Pärast kanaglifloosiini suukaudsete üksik- ja korduvannuste manustamist 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidele täheldati annusest sõltuvat RT_G vähenemist ja UGE suurenemist. 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel täheldati I faasi uuringutes 300 mg ööpäevase annusega RT_G algväärtusest 13 mmol/l 24-tunnise keskmise RT_G supressiooni umbes 4...5 mmol/l, mis viitab ravist indutseeritud hüpoglükeemia väiksele riskile. RT_G vähenemine põhjustas 1. faasi uuringutes glükoosi suurenenud eritumist uriiniga vahemikus 77...119 g ööpäevas 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel, keda raviti 100 mg või 300 mg kanaglifloosiiniga; täheldatud UGE tähendab 308...476 kcal kaotust ööpäevas. RT_G vähenemine ja UGE suurenemine oli 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel 26-nädalase annustamisperioodi jooksul püsiv. Täheldati mõõdukat ööpäevase uriinikoguse suurenemist (üldiselt < 400...500 ml), mis vähenes mõne annustamispäeva jooksul. Kanaglifloosiin suurendas põgusalt kusihae eritumist uriiniga (19% suurenemine võrreldes esialgsega 1. päeval, mis seejärel vähenes 6%-ni 2. päeval ja 1%-ni 13. päeval). Sellega kaasnes seerumi kusihae kontsentratsiooni püsiv vähenemine umbes 20% võrra.

Üksikannuse uuringus 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel pidurdas 300 mg annus enne toidusegu manustamist glükoosi imendumist soolest ja vähendas postprandiaalset glükoosi nii renaalse kui ka mitterenaalse mehhanismiga.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kokku 10 285 2. tüüpi suhkurtõvega patsienti osales üheksas topeltpimedas kontrollitud kliinilises efektiivsuse ja ohutuse uuringus Invokana toime hindamiseks glükeemilisele kontrollile. Rassiline jaotus: 72% valgenahalised, 16% Aasia päritolu, 4% mustanahalised ja 8% muud rühmad. 16% patsientidest oli Ladina-Ameerika päritolu. Umbes 58% patsientidest olid meessoost. Patsientide keskmine vanus oli 59,6 aastat (vahemik 21...96 aastat), neist 3082 patsienti olid ≥ 65 -aastased ja 510 patsienti ≥ 75 -aastased. 58% patsientidest oli kehamassiindeks (KMI) ≥ 30 kg/m². Kliinilises arendusprogrammis hinnati 1085 patsienti, kelle esialgne eGFR oli 30 kuni < 60 ml/min/1,73 m².

Platseebokontrolliga uuringud

Kanaglifloosiini uuriti monoterapiiana, kaksikravina koos metformiiniga, kaksikravina koos sulfonüüluureaga, kolmikravina koos metformiini ja sulfonüüluureaga, kolmikravina koos metformiini ja pioglitazoniga ning täiendava ravina insuliinile (tabel 2). Üldiselt põhjustas kanaglifloosiin võrreldes platseeboga kliiniliselt ja statistiliselt olulisi ($p < 0,001$) tulemusi glükeemilises kontrollis, sealhulgas HbA_{1c} , patsientide protsent, kes saavutas $HbA_{1c} < 7\%$, tühja kõhu plasma glükoosisalduse (FPG) muutus võrreldes esialgsega ja glükoosisaldus 2 tundi pärast sööki (PPG). Veel täheldati kehakaalu ja süstoolse vererõhu langust võrreldes platseeboga.

Tabel 2. Efektiivsuse tulemused platseebokontrollitud kliinilistest uuringutest^a

	Monoterapia (26 nädalat)		
	Kanaglifloosiin		Platseebo (N = 192)
	100 mg (N = 195)	300 mg (N = 197)	
HbA_{1c} (%)			
Algäärtus (keskmine)	8,06	8,01	7,97
Muutus võrreldes algäärtusega (kohandatud keskmine)	-0,77	-1,03	0,14
Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-0,91 ^b (-1,09; -0,73)	-1,16 ^b (-1,34; -0,98)	N/A ^c

Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7%	44,5 ^b	62,4 ^b	20,6
Kehakaal			
Algväärtus (keskmine) kg	85,9	86,9	87,5
%-line muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-2,8	-3,9	-0,6
Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-2,2 ^b (-2,9; -1,6)	-3,3 ^b (-4,0; -2,6)	N/A ^c
Kaksikravi koos metformiiniga (26 nädalat)			
	Kanaglifloosiin + metformiin		Platseebo + metformiin (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA_{1c} (%)			
Algväärtus (keskmine)	7,94	7,95	7,96
Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-0,79	-0,94	-0,17
Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7%	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Kehakaal			
Algväärtus (keskmine) kg	88,7	85,4	86,7
%-line muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-3,7	-4,2	-1,2
Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Kolmikravi koos metformiini ja sulfonüüluurega (26 nädalat)			
	Kanaglifloosiin + metformiin ja sulfonüüluurea		Platseebo + metformiin ja sulfonüüluurea (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA_{1c} (%)			
Algväärtus (keskmine)	8,13	8,13	8,12
Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-0,85	-1,06	-0,13
Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7%	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Kehakaal			
Algväärtus (keskmine) kg	93,5	93,5	90,8
%-line muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-2,1	-2,6	-0,7
Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Täiendav ravi koos insuliiniga^d (18 nädalat)			
	Kanaglifloosiin + insuliin		Platseebo + insuliin (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Algväärtus (keskmine)	8,33	8,27	8,20
Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-0,63	-0,72	0,01
Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c

Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7%	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Kehakaal			
Algväärtus (keskmine) kg	96,9	96,7	97,7
%-line muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-1,8	-2,3	0,1
Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

^a Ravikavatuslik populatsioon, kasutades viimast mõõtmist uuringus enne glükeemilist päästeravi.

^b p < 0,001 võrreldes platseeboga.

^c Ei kohaldata.

^d Kanaglifloosin täiendava ravina insuliinile (koos muude veresuhkruisaldust vähendavate ravimitega või ilma nendeta).

Peale ülaltoodud uuringute olid glükeemilise efektiivsuse tulemused, mida täheldati 18-nädalases kaksikravi alluuringus sulfonüüluureaga ning 26-nädalases kolmikravi uuringus metformiini ja pioglitazoniga, üldiselt võrreldavad nendega, mida täheldati teistes uuringutes.

Aktiivse kontrolliga uuringud

Kanaglifloosini võrreldi glimepiriidiga kaksikravis koos metformiiniga ning sitagliptiiniga kolmikravis koos metformiini ja sulfonüüluureaga (tabel 3). Kanaglifloosin 100 mg kaksikravina koos metformiiniga põhjustas sarnase HbA_{1c} vähenemise võrreldes algse väärtusega ja 300 mg põhjustas parema (p < 0,05) HbA_{1c} vähenemise võrreldes glimepiriidiga, näidates sellega mittehalvemust. Väiksemal hulgal patsientidel, keda raviti kanaglifloosin 100 mg annusega (5,6%) ja kanaglifloosin 300 mg annusega (4,9%), esines vähemalt üks hüpoglükeemia episood/juht 52-nädalase ravi jooksul võrreldes glimepiriidiga ravitud rühmaga (34,2%). Uuringus, mis võrdles kanaglifloosini 300 mg sitagliptiini 100 mg-ga kolmikravis koos metformiini ja sulfonüüluureaga, näitas kanaglifloosin mittehalvemust (p < 0,05) ja paremust (p < 0,05) HbA_{1c} vähenemise osas võrreldes sitagliptiiniga. Hüpoglükeemia episoodide/juhte kanaglifloosini 300 mg ja sitagliptiini 100 mg annuse korral oli vastavalt 40,7% ja 43,2%. Veel täheldati kehakaalu ja süstoolse vererõhu olulist langust võrreldes nii glimepiriidi kui ka sitagliptiiniga.

Tabel 3. Efektiivsuse tulemused aktiivse kontrolliga kliinilistest uuringutest^a

Võrdlus glimepiriidiga kaksikravis koos metformiiniga (52 nädalat)			
	Kanaglifloosin + metformiin		Glimepiriid (tiitritud) + metformiin (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
HbA_{1c} (%)			
Algväärtus (keskmine)	7,78	7,79	7,83
Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-0,82	-0,93	-0,81
Erinevus võrreldes glimepiriidiga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-0,01 ^b (-0,11, 0,09)	-0,12 ^b (-0,22, -0,02)	N/A ^c
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7%	53,6	60,1	55,8
Kehakaal			
Algväärtus (keskmine) kg	86,8	86,6	86,6
%-line muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-4,2	-4,7	1,0
Erinevus võrreldes glimepiriidiga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c

Võrdlus sitagliptiiniga kolmikravis koos metformiini ja sulfonüüluureaga (52 nädalat)		
	Kanaglifloosin 300 mg + metformiin ja sulfonüüluurea (N = 377)	Sitagliptiin 100 mg + metformiin ja sulfonüüluurea (N = 378)
HbA_{1c} (%)		
Algväärtus (keskmine)	8,12	8,13
Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-1,03	-0,66
Erinevus võrreldes sitagliptiiniga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)	N/A ^c
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7%	47,6	35,3
Kehakaal		
Algväärtus (keskmine) kg	87,6	89,6
%-line muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-2,5	0,3
Erinevus võrreldes sitagliptiiniga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/A ^c

^a Ravikavatsuslik populatsioon, kasutades viimast mõõtmist uuringus enne glükeemilist päästeravi.

^b $p < 0,05$.

^c Ei kohaldata.

^d $p < 0,001$.

Patsientide eripopulatsioonid

Eriipopulatsioonides (eakad patsiendid, patsiendid, kelle eGFR oli 30 kuni < 50 ml/min/1,73 m², ja kardiovaskulaarse haiguse või selle suure riskiga patsiendid) läbi viidud kolmes uuringus lisati kanaglifloosin patsientide olemasolevale stabiilsele suhkurtõve ravile (dieet, monoterapia või kombineeritud ravi).

Eakad patsiendid

Kokku 714 patsienti vanuses ≥ 55 kuni ≤ 80 aastat (227 patsienti vanuses 65 kuni < 75 ja 46 patsienti vanuses 75 kuni < 80 aastat), kelle vere glükoosisalduse kontroll oli suhkurtõve raviga (veresuhkrusisaldust vähendavad ravimid ja/või dieet ja füüsiline koormus) ebaadekvaatne, osales 26 nädala jooksul topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus. Statistiliselt olulisi ($p < 0,001$) muutusi võrreldes algse HbA_{1c} väärtusega $-0,57\%$ ja $-0,70\%$ võrreldes platseeboga täheldati vastavalt 100 mg ja 300 mg annuse puhul. (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Patsiendid, kelle eGFR oli 45 kuni < 60 ml/min/1,73 m²

Nende patsientide ühendatud analüüsis (N = 721), kelle esialgne eGFR oli 45 kuni < 60 ml/min/1,73 m², põhjustas kanaglifloosin kliiniliselt olulist HbA_{1c} vähenemist võrreldes platseeboga: $-0,47\%$ kanaglifloosin 100 mg puhul ja $-0,52\%$ kanaglifloosin 300 mg puhul. Patsientidel esialgse eGFR-iga 45 kuni < 60 ml/min/1,73 m², keda raviti kanaglifloosin 100 mg ja 300 mg-ga, esines keskmine protsentuaalne kehakaalu muutus võrreldes platseeboga vastavalt $-1,8\%$ ja $-2,0\%$

Enamik patsiente, kelle esialgne eGFR oli 45 kuni < 60 ml/min/1,73 m², said insuliini ja/või sulfonüüluureat [85% (614/721)]. Sobivalt eeldatava hüpoglükeemia suurenemisega, kui hüpoglükeemiaga mitteseotud ravim lisatakse insuliinile ja/või sulfonüüluureale, täheldati hüpoglükeemia episoodide/juhtude esinemise suurenemist kanaglifloosiini lisamisel insuliinile ja/või sulfonüüluureale (vt lõik 4.8).

Tühja kõhu plasma glükoosisaldus

Neljas platseebokontrollitud uuringus põhjustas ravi kanaglifloosiiniga monoterapiaplane või täiendava ravina koos ühe või kahe suukaudse veresuhkrusisaldust vähendava ravimiga esialgse FPG keskmisi muutusi võrreldes platseeboga $-1,2$ mmol/l kuni $-1,9$ mmol/l kanaglifloosin 100 mg puhul ja

-1,9 mmol/l kuni -2,4 mmol/l kanaglifloosin 300 mg puhul. Need vähenemised püsisid raviperioodi jooksul ja peaaegu maksimaalsena pärast esimest ravipäeva.

Postprandiaalne glükoos

Kasutades toidusegu manustamise testi, põhjustas ravi kanaglifloosiniga monoterapiiana või täiendava ravina koos ühe või kahe suukaudse veresuhkrusisaldust vähendava ravimiga postprandiaalse glükoosisisalduse (PPG) vähenemist esialgsest väärtusest võrreldes platseboga -1,5 mmol/l kuni -2,7 mmol/l kanaglifloosin 100 mg puhul ja -2,1 mmol/l kuni -3,5 mmol/l kanaglifloosin 300 mg puhul söögieelse glükoosikontsentratsiooni vähenemise ning postprandiaalse glükoosi liikumise vähenemise tõttu.

Kehakaal

Kanaglifloosin 100 mg ja 300 mg monoterapiiana ning kaksik- või kolmikravina põhjustas 26. nädalal võrreldes platseboga statistiliselt olulist protsentuaalset kehakaalu langust.

Kahes 52-nädalases aktiivse kontrolliga uuringus, mis võrdlesid kanaglifloosini glimepiriidi ja sitagliptiiniga, oli püsiv ja statistiliselt oluline keskmine protsentuaalne kehakaalu langus kanaglifloosiniga täiendava ravina metformiinile -4,2% kanaglifloosin 100 mg ja -4,7% kanaglifloosin 300 mg puhul võrreldes glimepiriidi ja metformiini kombinatsiooniga (1,0%) ning -2,5% kanaglifloosin 300 mg puhul kombinatsioonis metformiini ja sulfonüüluureaga võrreldes sitagliptiiniga kombinatsioonis metformiini ja sulfonüüluureaga (0,3%).

Patsientide alarühmas (N = 208) aktiivse kontrolliga kaksikravi uuringust metformiiniga, kellele tehti kahekordse energiaga densitomeetria (DXA) ja kõhu kompuutertomograafia (KT) uuring keha koostise uurimiseks, näidati, et umbes kaks kolmandikku kehakaalu langusest kanaglifloosini toimel oli põhjustatud rasvkoe kaotusest, mille korral kaotati samas koguses vistseraalset ja abdominaalset nahaalust rasva. Kakssada üksteist (211) patsienti eakate patsientide kliinilisest uuringust osales keha koostise alluuringus, kus kasutati DXA keha koostise analüüsi. See näitas, et umbes kaks kolmandikku kehakaalu kaotusest kanaglifloosini tõttu võrreldes platseboga oli põhjustatud rasvkoe kaotusest. Olulisi muutusi luutiheduses trabekulaarses ja kortikaalses piirkonnas ei esinenud.

Kardiovaskulaarne ohutus

II ja III faasi kliinilistes uuringutes, milles osales 9632 2. tüüpi suhkurtõvega patsienti, sealhulgas 4327 (44,9%) kardiovaskulaarse haiguse või kardiovaskulaarse haiguse suure riskiga patsienti, kes osalevad käimasolevas kardiovaskulaarses uuringus, viidi läbi peamiste kardiovaskulaarsete sündmuste varem kindlaksmääratud vahepealne metaanalüüs. Kombineeritud esmase tulemusnäitaja (aeg kardiovaskulaarse surma sündmuseni, mittefataalse insuldi, mittefataalse müokardiinfarkti ja hospitaliseerimist nõudva ebastabiilse stenokardiani kombinatsiooni puhul) riskisuhe kanaglifloosini jaoks (mõlemad annused ühendatud) võrreldes võrdlusravimite ja platseboga oli 0,91 (95% CI: 0,68; 1,22); seetõttu ei esinenud tõendeid kardiovaskulaarse riski suurenemise kohta kanaglifloosini manustamisel võrreldes võrdlusravimitega. 100 mg ja 300 mg annuste riskisuhted olid sarnased.

Vererõhk

Platseebokontrollitud uuringutes põhjustas ravi kanaglifloosin 100 mg ja 300 mg-ga keskmist süstoolse vererõhu langust vastavalt -3,9 mmHg ja -5,3 mmHg võrreldes platseboga (-0,1 mmHg). Väiksem oli mõju diastoolsele vererõhule, mille osas olid kanaglifloosin 100 mg ja 300 mg puhul keskmised muutused vastavalt -2,1 mmHg ja -2,5 mmHg võrreldes platseboga (-0,3 mmHg). Südame löögisageduses ei esinenud olulist muutust.

Patsiendid, kelle esialgne HbA_{1c} oli > 10 kuni ≤ 12%

Esialgse HbA_{1c} näitajatega > 10 kuni ≤ 12% patsientide alluuring kanaglifloosini monoterapiiaga andis tulemuseks HbA_{1c} vähenemise (ei ole kohandatud platseebo suhtes) võrreldes esialgse väärtusega -2,13% kanaglifloosin 100 mg ja -2,56% kanaglifloosin 300 mg puhul.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on edasi lükanud kohustuse esitada kanaglifloosiniga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta 2. tüüpi suhkurtõve korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Kanaglifloosiini farmakokineetika on olemuselt samasugune tervetel isikutel ja 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel. Pärast suukaudsete 100 mg ja 300 mg üksikannuse manustamist tervetele katseisikutele imendus kanaglifloosiin kiiresti maksimaalse plasmakontsentratsiooni (T_{max} mediaan) saavutamiseks 1...2 tundi pärast annustamist. Kanaglifloosiini plasma C_{max} ja AUC suurenesid annusega proportsionaalselt vahemikus 50...300 mg. Näiv terminaalne poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) (väljendatuna keskmine \pm standardhälve) oli $10,6 \pm 2,13$ tundi ja $13,1 \pm 3,28$ tundi vastavalt 100 mg ja 300 mg annuse puhul. Kanaglifloosiini 100...300 mg manustamisel üks kord päevas saavutati tasakaalukontsentratsioon 4...5 päeva jooksul. Kanaglifloosiini farmakokineetika ei sõltu ajast ja see akumuleerus plasmas kuni 36% pärast 100 mg ja 300 mg korduvannuseid.

Imendumine

Kanaglifloosiini keskmine absoluutne suukaudne biosaadavus on umbes 65%. Suure rasvasisaldusega toidu manustamine koos kanaglifloosiiniga ei mõjutanud kanaglifloosiini farmakokineetikat, mistõttu Invokanat võib võtta koos toiduga või ilma. Võime tõttu vähendada postprandiaalset plasma glükoosisisalduse kõikumist soolest glükoosi imendumise viivituse tõttu soovitatakse Invokanat võtta enne päeva esimest söögikorda (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Jaotumine

Kanaglifloosiini keskmine jaotusruumala tasakaaluseisundis pärast ühekordset intravenooset infusiooni tervetele vabatahtlikele oli 119 liitrit, mis viitab ulatuslikule jaotumisele kudedes. Kanaglifloosiin seondub ulatuslikult plasmavalkudega (99%), peamiselt albumiiniga. Valkudega seondumine ei sõltu kanaglifloosiini plasmakontsentratsioonist. Valkudega seondumine ei ole neeru- või maksakahjustusega patsientidel muutunud.

Biotransformatsioon

O-glükuroonimine on kanaglifloosiini peamine metaboolne eritumistee. Kanaglifloosiin glükuroonitakse UGT1A9 ja UGT2B4 poolt kaheks inaktiivseks *O*-glükuroniidmetaboliidiks. Kanaglifloosiini CYP3A4 poolt vahendatud (oksüdatiivne) metabolism on inimestel minimaalne (umbes 7%).

In vitro uuringutes ei inhibeerinud kanaglifloosiin suuremates annustes kui terapeutilised annused tsütokroom P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 või CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 isoensüüme, samuti ei indutseerinud CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 isoensüüme. *In vivo* ei täheldatud kliiniliselt olulisi toimeid CYP3A4-le (vt lõik 4.5).

Eritumine

Pärast suukaudse [^{14}C]kanaglifloosiini üksikannuse manustamist tervetele isikutele leiti 41,5%, 7,0% ja 3,2% manustatud radioaktiivsest annusest väljaheitest vastavalt kanaglifloosiini, hüdroksüülmetaboliidi ja *O*-glükuroniidmetaboliidina. Kanaglifloosiini enterohepaatiline ringe oli ebaoluline.

Umbes 33% manustatud radioaktiivsest annusest eritus uriiniga peamiselt *O*-glükuroniidmetaboliitidena (30,5%). Alla 1% annusest eritus muutumatu kanaglifloosiinina uriinis. 100 mg ja 300 mg annuse renaalne kliirens oli vahemikus 1,30...1,55 ml/min.

Kanaglifloosiin on väikese kliirensiga aine, selle keskmine süsteemne kliirens tervetel isikutel pärast intravenooset manustamist on 192 ml/min.

Omadused eripopulatsioonides

Neerukahjustusega patsiendid

Avatud üksikannuse uuringus hinnati kanaglifloosiini 200 mg annuse farmakokineetikat erineva neerukahjustuse astmega osalejatel [klassifitseeritud, kasutades CrCl Cockroft-Gaulti valemi alusel] võrreldes tervete isikutega. Uuring hõlmas 8 normaalse neerutalitlusega (CrCl \geq 80 ml/min) isikut, 8 kerge neerukahjustusega (CrCl 50 kuni < 80 ml/min) isikut, 8 mõõduka neerukahjustusega (CrCl 30 kuni < 50 ml/min) isikut, 8 raske neerukahjustusega (CrCl < 30 ml/min) isikut ja 8 ESRD-ga hemolüüsi saavat isikut.

Kanaglifloosiini C_{max} oli mõõdukalt suurenenud 13%, 29% ja 29% võrra vastavalt kerge, mõõduka ja raske neerupuudulikkuse korral, kuid mitte hemodialüüsi saavatel osalejatel. Võrreldes tervete isikutega oli kanaglifloosiini AUC suurenenud umbes 17%, 63% ja 50% võrra vastavalt kerge, mõõduka ja raske neerukahjustuse korral, kuid see oli samasugune ESRD-ga osalejatel ning tervetel isikutel.

Hemodialüüs eemaldas kanaglifloosiini ebaolulisel määral.

Maksakahjustusega patsiendid

Võrreldes normaalse maksatalitlusega patsientidega olid C_{max} -i ja AUC_{∞} geomeetrised keskmised suhted pärast 300 mg kanaglifloosiini üksikannuse manustamist vastavalt 107% ja 110% Child-Pugh' klassi A (kerge maksakahjustus) kuuluvatel isikutel ning vastavalt 96% ja 111% Child-Pugh' klassi B (mõõdukas maksakahjustus) kuuluvatel isikutel.

Neid erinevusi ei peeta kliiniliselt olulisteks. Kliiniline kogemus raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass C) puudub.

Eakad (\geq 65-aastased)

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi alusel puudus vanusel kliiniliselt oluline mõju kanaglifloosiini farmakokineetikale (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

Lapsed

Lastel ei ole kanaglifloosiini farmakokineetikat iseloomustavaid uuringuid läbi viidud.

Omadused teistes eripopulatsioonides

Farmakogeneetika

Nii UGT1A9 kui ka UGT2B4 on geneetilise polümorfismi subjektid. Kliiniliste andmete koondanalüüsis täheldati kanaglifloosiini AUC suurenemist (26% ja 18%) isikutel, kellel esines vastavalt UGT1A9*1/*3 alleel ja UGT2B4*2/*2 alleel. Seda kanaglifloosiini ekspositsiooni suurenemist ei peeta kliiniliselt oluliseks. Toime homosügootidel (UGT1A9*3/*3, esinemissagedus < 0,1%) on tõenäoliselt tugevam, kuid seda ei ole uuritud.

Soo, rassi/rahvuse või kehamassiindeksi alusel puudus neil omadustel kliiniliselt oluline mõju kanaglifloosiini farmakokineetikale.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Kanaglifloosiinil ei olnud toimeid fertiilsusele ja varasele embrüonaalsele arengule rottidel annustes, mis kuni 19 korda ületasid maksimaalse soovitatava annuse inimesele (MRHD).

Loote arengu uuringutes rottidel täheldati metatarsaalsete luude luustumise hilinemist plasmakontsentratsiooni juures, mis oli 73 ja 19 korda suurem kui 100 mg ja 300 mg kliinilised plasmakontsentratsioonid. Ei ole teada, kas luustumise hilinemist saab panna kanaglifloosiini toime arvele kaltsiumi homeostaasile, mida on täheldatud täiskasvanud rottidel. Kanaglifloosiini ja

metformiini kombinatsiooni ning kanaglifloosiini ekspositsioonid olid 43 ja 12 korda suuremad kui 100 mg ja 300 mg kliinilised ekspositsioonid, täheldati ka luustumise hilinemist, mis oli enam väljendunud kui ainult metformiini kasutamisel.

Pre- ja postnataalse arengu uuringus põhjustas emasloomadele manustatud kanaglifloosiin (manustatuna 6. gestatsioonipäevast kuni 20. laktatsioonipäevani) väiksemaid kehakaale isastel ja emastel järglastel emasloomale toksiliste annuste (> 30 mg/kg päevas) juures (plasmakontsentratsioonid ületasid $\geq 5,9$ korda plasmakontsentratsioonid inimestel maksimaalse soovitatava annuse korral). Emaslooma toksilisus piirdus kaalutõusu pidurdumisega.

Noorrottide uuringus, kellele manustati kanaglifloosiini 1. kuni 90. postnataalsel päeval, ei ilmnenu suurenenud tundlikkust võrreldes täiskasvanud rottidel täheldatud toimetega. Kuid neeruvaagna laienemist tuvastati täheldatava toimeteta annuse plasmakontsentratsioonide juures, mis olid 2,4 ja 0,6 korda suuremad kui 100 mg ja 300 mg kliinilised plasmakontsentratsioonid, ning see ei olnud täielikult pöörduv umbes 1-kuulise taastumisperioodi jooksul. Püsivaid leide noorrottide neerudes võib tõenäoliselt seostada roti arenevate neerude vähenenud võimega tulla toime kanaglifloosiinist põhjustatud uriinihulga suurenemisega, sest roti neerude funktsionaalne küpsemine kestab kuni 6. elunädalani.

Kanaglifloosiin ei suurendanud isas- ja emashiirtel kasvajate esinemissagedust 2-aastases uuringus annustega 10, 30 ja 100 mg/kg. Suurim annus 100 mg/kg on AUC ekspositsiooni alusel kuni 14 korda suurem 300 mg kliinilisest annusest. Kanaglifloosiin suurendas testikulaarse Leydigi rakkude kasvaja esinemissagedust isastel rottidel kõikides testitud annustes (10, 30 ja 100 mg/kg); väikseim annus 10 mg/kg on AUC ekspositsiooni alusel umbes 1,5 korda suurem 300 mg kliinilisest annusest. Suuremad kanaglifloosiini annused (100 mg/kg) suurendasid isastel ja emastel rottidel feokromotsütoomide ja neeru tubulaarsete kasvajate esinemissagedust; AUC ekspositsiooni alusel on 30 mg/kg päevas feokromotsütoomide ja neeru tubulaarsete kasvajate korral umbes 4,5 korda suurem kui ekspositsioon ööpäevase kliinilise annuse 300 mg korral. Prekliiniliste ja kliiniliste mehhanistlike uuringute alusel peetakse Leydigi rakkude kasvajaid, neeru tubulaarseid kasvajaid ja feokromotsütoome rottidele spetsiifiliseks. Kanaglifloosiinist indutseeritud neerutorukeste kasvajakasv ja feokromotsütoomid rottidel näivad olevat põhjustatud süsivesikute malabsorptsiooni poolt kanaglifloosiini intestinaalset SGLT1 inhibeeriva toime tõttu rottide sooles; mehhanistlikud kliinilised uuringud ei ole näidanud süsivesikute malabsorptsiooni inimestel kanaglifloosiini annuste korral, mis kuni 2 korda ületavad inimestele soovitatava kliinilise annuse. Leydigi rakkude kasvajakasv on seotud luteiniseeriva hormooni (LH) sisalduse suurenemisega, mis on rottidel teadaolev Leydigi rakkude kasvajate tekkemehhanism. 12-nädalases kliinilises uuringus ei suurenenud kanaglifloosiiniga ravitud meespatsientidel stimuleerimata luteiniseeriva hormooni sisaldus.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Veevaba laktoos
Mikrokristalliline tselluloos
Hüdroksüpropüültselluloos
Naatriumkroskarmelloos
Magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate

Polüvinüülalkohol
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 3350
Talk

Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüvinüülkloriid/alumiinium (PVC/Alu) perforeeritud üksikannuseline blister.
Pakendi suurused 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1, ja 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. november 2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Invokana 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab kanaglifloosinohüdraati koguses, mis vastab 300 mg kanaglifloosinile.

Teadava toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks tablett sisaldab 117,78 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Tablett on valge, kapslikujuline, umbes 17 mm pikk, toimeainet kiiresti vabastav ja õhukese polümeerikattega, ühel küljel on märgistus „CFZ” ja teisel küljel „300”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Invokana on näidustatud 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanud 18-aastastele ja vanematele patsientidele vere glükoosisalduse kontrolli parandamiseks.

Monoteraapia

Kui dieet ja füüsiline koormus üksi ei taga piisavat vere glükoosisalduse kontrolli patsientidel, kellele metformiin ei sobi talumatuse või vastunäidustuste tõttu.

Täiendav ravi

Täiendava ravina koos teiste veresuhkruisaldust vähendavate ravimitega, sealhulgas insuliin, kui need koos dieedi ja füüsilise koormusega ei taga piisavat vere glükoosisalduse kontrolli (vt lõikudest 4.4, 4.5 ja 5.1 olemasolevaid andmeid erinevate täiendavate ravimite kohta).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Kanaglifloosiini soovitatav algannus on 100 mg üks kord ööpäevas. Patsientidel, kes taluvad üks kord ööpäevas manustatavat kanaglifloosiini annust 100 mg, kelle eGFR on ≥ 60 ml/min/1,73 m² või CrCl ≥ 60 ml/min ja kes vajavad tugevamat vere glükoosisalduse kontrolli, võib annust suurendada 300 mg kanaglifloosiinini üks kord ööpäevas suukaudselt (vt allpool ja lõik 4.4).

Ettevaatlik tuleb olla, kui annust suurendatakse patsientidel vanuses ≥ 75 aasta, teadaolevalt kardiovaskulaarse haigusega patsientidel või patsientidel, kellel kanaglifloosiniga indutseeritud diurees tekitab riski (vt lõik 4.4). Vähenenud vedelikumahuga patsientidel soovitatakse see seisund korrigeerida enne ravi alustamist kanaglifloosiniga (vt lõik 4.4).

Kui kanaglifloosini kasutatakse täiendava ravina koos insuliini või insuliini sekretsiooni suurendava ravimiga (nt sulfonüüluurea), võib hüpotlükeemia riski vähendamiseks kaaluda insuliini või insuliini sekretsiooni suurendava ravimi väiksemat annust (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Eakad (≥ 65 -aastased)

Tuleb arvestada neerutalitlust ja vedelikumahu vähenemise riski (vt lõik 4.4).

Neerukahjustusega patsiendid

Patsientidel, kelle eGFR on 60 kuni < 90 ml/min/1,73 m² või CrCl 60 kuni < 90 ml/min, ei ole annuse kohandamine vajalik.

Patsientidel, kelle eGFR on < 60 ml/min/1,73 m² või CrCl < 60 ml/min, ei tohi ravi kanaglifloosiniga alustada. Patsientidel, kes taluvad kanaglifloosini, kuid kelle eGFR langeb püsivalt alla < 60 ml/min/1,73 m² või CrCl < 60 ml/min, tuleb kanaglifloosini annust kohandada või säilitada 100 mg üks kord päevas. Kanaglifloosini ravi tuleb katkestada, kui eGFR on püsivalt < 45 ml/min/1,73 m² või CrCl < 45 ml/min (vt lõigud 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2).

Kanaglifloosini ei tohi samuti kasutada lõppstaadiumis neeruhaigusega (ESRD) patsientidel või patsientidel, kes saavad dialüüsi, sest eeldatakse, et see ei ole sellel populatsioonil efektiivne (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustusega patsiendid

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Kanaglifloosini ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel ja selle kasutamine ei ole sellistel patsientidel soovitatav (vt lõik 5.2).

Lapsed

Kanaglifloosini ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne

Invokanat tuleb võtta suu kaudu üks kord ööpäevas, soovitatavalt enne päeva esimest söögikorda. Tabletid tuleb alla neelata tervelt.

Kui annus jääb vahele, tuleb see võtta kohe, kui patsiendile meelde tuleb, siiski ei tohi samal päeval topeltannust võtta.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

Invokanat ei ole uuritud 1. tüüpi suhkurtõvega patsientidel ja selle kasutamine ei ole seetõttu sellistel patsientidel soovitatav.

Invokanat ei tohi kasutada diabeetilise ketoatsidoosi raviks, sest see ei ole sellisel juhul efektiivne.

Kasutamine neerukahjustusega patsientidel

Kanaglifloosiini efektiivsus sõltub neerufunktsioonist ja selle efektiivsus on vähenenud mõõduka neerukahjustusega patsientidel, ja tõenäoliselt puudub tõsise neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.2).

Patsientidel, kelle eGFR on < 60 ml/min/1,73 m² või CrCl < 60 ml/min, teatati suuremast vedelikumahu vähenemisest tingitud kõrvaltoimete (nt posturaalne pearinglus, ortostaatiline hüpotensioon, hüpotensioon) esinemisest, eriti annusega 300 mg. Veel teatati sellistel patsientidel rohkematest suurenenud kaaliumisisalduse juhtudest ja seerumi kreatiini ning vere ureaalämmastiku (BUN-i) ulatuslikumast suurenemisest (vt lõik 4.8).

Seetõttu tuleb piirduda kanaglifloosiini annusega 100 mg üks kord ööpäevas nendel patsientidel, kelle eGFR on < 60 ml/min/1,73m² või CrCl < 60 ml/min ja ravi kanaglifloosiiniga ei tohi kasutada patsientidel, kelle eGFR on < 45 ml/min/1,73 m² või CrCl < 45 ml/min (vt lõik 4.2). Kanaglifloosiini ei ole uuritud tõsise neerukahjustusega (eGFR < 30 ml/min/1,73 m² või CrCl < 30 ml/min) või ESRD-iga patsientidel.

Neerutalitlust soovitatakse jälgida järgmiselt:

- enne ravi alustamist kanaglifloosiiniga ja seejärel vähemalt kord aastas (vt lõigud 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2);
- enne ravi alustamist teiste ravimitega, mis võivad halvendada neerutalitlust ja seejärel perioodiliselt;
- vähemalt 2...4 korda aastas patsientidel, kelle neerufunktsioon läheneb mõõdukale neerukahjustusele. Kui eGFR või CrCl langeb püsivalt vastavalt < 45 ml/min/1,73 m² või < 45 ml/min, tuleb ravi kanaglifloosiiniga katkestada.

Kasutamine patsientidel, kellel esineb vedelikumahu vähenemisega seotud kõrvaltoimete risk

Oma toimetehhanismi tõttu kanaglifloosiin suurendades glükoosi eritumist uriiniga (UGE) indutseerib osmootset diureesi, mis võib vähendada intravaskulaarset mahtu ja langetada vererõhku (vt lõik 5.1). Kanaglifloosiini kontrollitud kliinilistes uuringutes täheldati vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete (nt posturaalne pearinglus, ortostaatiline hüpotensioon või hüpotensioon) sagenemist rohkem 300 mg annusega ja need esinesid sagedamini esimese kolme kuu jooksul (vt lõik 4.8).

Ettevaatlik tuleb olla patsientidega, kellel kanaglifloosiinist põhjustatud vererõhu langus võib kujutada riski, nagu patsiendidkellel on teadaolev kardiovaskulaarne haigus, patsiendid, kelle eGFR on < 60 ml/min/1,73 m², antihüpertensiivset ravi saavad patsiendid, kellel on anamneesis hüpotensioon, patsiendid, kes saavad diureetikume või eakad patsiendid (≥ 65 -aastased) (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Vähenenud vedelikumahu tõttu täheldati tavaliselt väikest keskmist eGFR-i vähenemist esimese 6 nädala jooksul pärast ravi alustamist kanaglifloosiiniga. Patsientidel, kes on tundlikud ülalkirjeldatust suurema intravaskulaarse mahu vähenemise suhtes, täheldati mõnikord suuremaid eGFR-i vähenemisi ($> 30\%$), mis seejärel paranesid ja nõudsid harva ravi katkestamist kanaglifloosiiniga (vt lõik 4.8).

Patsientidele tuleb öelda, et nad teataksid vedelikumahu vähenemise sümptomitest. Kanaglifloosiini ei soovitata lingudiureetikume saavatele patsientidele (vt lõik 4.5) või vähenenud vedelikumahuga, nt ägedast haigusest tingitud (nagu gastrointestinaalne haigus) patsientidele.

Kui kanaglifloosiini saavatel patsientidel esinevad seisundid, mis võivad viia vedelikumahu vähenemisele (nagu mao-seedetrakti haigus), soovitatakse hoolikalt jälgida vedelikumahtu (nt füüsiline läbivaatus, vererõhu mõõtmised, laboratoorsed analüüsid, sealhulgas neerutalitluse testid) ja seerumi elektrolüüte. Patsientidel, kellel väheneb ravi ajal kanaglifloosiiniga veremaht, võib kaaluda ravi ajutist katkestamist kuni seisundi korrigeerimiseni. Katkestamisel tuleb kaaluda sagedasemat glükoosisisalduse jälgimist.

Diabeetiline ketoatsidoos

Harvadel juhtudel on teatatud diabeetilisest ketoatsidoosist (DKA) (sh eluohtlikud juhud) kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt SGLT2 inhibiitoritega (sh kanaglifloosin) ravitud patsientidel. Mitmetel juhtudel oli seisundi kliiniline pilt ebatüüpiline, veresuhkru väärtused olid tõusnud vaid mõõdukalt, jäädes alla 14 mmol/l (250 mg/dl). Ei ole teada, kas DKA esinemise tõenäosus on suurem kanaglifloosini suuremate annuste kasutamisel.

Diabeetilise ketoatsidoosi riskiga tuleb arvestada, kui esinevad mittespetsiifilised sümptomid nagu iiveldus, oksendamine, isutus, kõhuvalu, ülemäärane janu, hingamisraskused, segasus, ebatavaline väsimus või unisus. Patsiente, kellel tekivad sellised sümptomid, tuleb otsekohe ketoatsidoosi suhtes hinnata, vaatamata sellele, milline on veresuhkru tase.

Patsientidel, kellel kahtlustatakse või on diagnoositud DKA, tuleb kanaglifloosiniga ravi otsekohe peatada.

Ravi tuleb katkestada patsientidel, kes on hospitaliseeritud seoses suuremahulise kirurgilise operatsiooni või akuutse tõsise haigestumisega. Mõlemal juhul võib patsiendi seisundi stabiliseerumisel kanaglifloosin-ravi taas jätkata.

Enne kanaglifloosin-ravi alustamist tuleb kaaluda patsiendi anamneesis olevaid tegureid, mille tõttu patsiendil võib olla eelsoodumus ketoatsidoosi tekkeks.

Patsiendid, kellel võib olla suurem risk DKA tekkeks, sh väikese beetarakkude funktsionaalse reserviga patsiendid (sh II tüüpi diabeediga patsiendid, kellel on madal C-peptiidi tase või latentse autoimmuunse diabeediga täiskasvanud patsiendid (LADA) või pankreatiidi anamneesiga patsiendid), patsiendid, kelle seisund põhjustab piiratud toitumist või tugevat dehüdratsiooni, patsiendid, kellel on vähendatud insuliini annuseid ja patsiendid, kelle insuliinivajadus on suurenenud ägeda haigestumise, kirurgilise sekkumise või alkoholi kuritarvitamise tõttu. Neil patsientidel tuleb SGLT2 inhibiitoreid kasutada ettevaatusega.

SGLT2 inhibiitorravi taasalustamine patsientidel, kellel on varem esinenud DKA SGLT2 inhibiitori kasutamise ajal, ei ole soovitatav, välja arvatud juhul kui on selgunud ja kõrvaldatud muu soodustav tegur.

Kanaglifloosini ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud I tüüpi diabeediga patsientidel ning seda ei tohi kasutada I tüüpi diabeediga patsientide raviks. Vähesed kliinilistest uuringutest saadud andmed on näidanud, et DKA esinemissagedus I tüüpi diabeediga patsientide seas, kes said ravi SGLT2 inhibiitoriga, oli sagedamini.

Tõusnud hematokrit

Kanaglifloosinraviga täheldati hematokriti tõusu (vt lõik 4.8), seetõttu on vajalik ettevaatus juba tõusnud hematokritiga patsientidel.

Eakad (≥ 65-aastased)

Eakatel patsientidel võib esineda vedelikumahu vähenemise suurem risk, neid ravitakse suurema tõenäosusega diureetikumidega ja neil võib esineda neerutalitluse kahjustus. Patsientidel vanuses ≥ 75 aastat teatati vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete (nt posturaalne pearinglus, ortostaatiline hüpotensioon, hüpotensioon) suuremast esinemissagedusest. Veel teatati sellistel patsientidel suuremast eGFR-i vähenemisest (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Suguelundite seeninfektsioonid

Samalaadselt naatriumi-glükoosi kotransporter 2 (SGLT2) inhibeerimise mehhanismiga, mille puhul esineb suurenenud UGE, teatati kliinilistes uuringutes vulvovaginaalsest kandidiaasist naistel ja balaniidist või balanopostiidist meestel (vt lõik 4.8). Infektsiooni teke oli tõenäolisem neil mees- ja

naispatsientidel, kellel oli anamneesis suguelundite seeninfektsioonid. Balaniit või balanoprositiit esines peamiselt ümberlõikamata meespatsientidel. Harvadel juhtudel teatati fimosisist ja mõnikord tehti ümberlõikamine. Enamikku genitaalide seeninfektsioonidest raviti toopiliste seenevastaste ravimitega, mille oli välja kirjutanud tervishoiutöötaja või oli patsient ise ravinud, jätkates samal ajal ravi Invokanaga.

Südamepuudulikkus

Kogemused New York Heart Associationi (NYHA) III klassi patsientidega on piiratud ja kogemused puuduvad kanaglifloosiini kliinilistest uuringutest NYHA IV klassi patsientidega.

Uriini laboratoorne hindamine

Oma toimemehhanismi tõttu on kanaglifloosiini võtvatel patsientidel uriini glükoositest positiivne.

Laktoositalumatus

Tabletid sisaldavad laktoosi. Seda ravimit ei tohi võtta patsiendid harvaesinevate pärilike haigustega, nagu galaktoosi talumatus, laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäired.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

Diureetikumid

Kanaglifloosiin võib tugevdada diureetikumide toimet ning suurendada dehüdratsiooni ja hüpotensiooni riski (vt lõik 4.4).

Insuliin ja insuliini sekretsiooni suurendavad ravimid

Insuliin ja insuliini sekretsiooni suurendavad ravimid, nagu sulfonüüluuread, võivad põhjustada hüpotensiooni. Seetõttu võib hüpotensiooni riski vähendamiseks vajalik olla insuliini või insuliini sekretsiooni suurendava ravimi väiksem annus kanaglifloosiiniga kombineerimisel (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Farmakokineetilised koostoimed

Muude ravimite mõju kanaglifloosiinile

Kanaglifloosiini metabolism toimub peamiselt glükuronidkonjugatsiooni kaudu, mida vahendavad UDP glükuronosültransferaas 1A9 (UGT1A9) ja 2B4 (UGT2B4). Kanaglifloosiini transpordib P-glükoproteiin (P-gp) ja rinnavähi resistentsusvalk (BCRP).

Ensüümi indutseerijad (nagu naistepuna ehk *Hypericum perforatum*, rifampitsiin, barbituraadid, fenütoiin, karbamasepiin, ritonaviir, efavirens) võivad tõsta kanaglifloosiini vähenenud plasmakontsentratsiooni. Pärast kanaglifloosiini manustamist koos rifampitsiiniga (erinevate aktiivsete transporterite ja ravimeid metaboliseerivate ensüümide indutseerija) täheldati kanaglifloosiini plasmakontsentratsiooni (AUC) ja maksimaalse kontsentratsiooni (C_{max}) vähenemist vastavalt 51% ja 28% võrra. Kanaglifloosiini ekspositsiooni vähenemine võib vähendada efektiivsust.

Kui UGT-de ja transportvalkude kombineeritud indutseerijat tuleb manustada koos kanaglifloosiiniga, on kanaglifloosiinile tekkiva vastuse hindamiseks asjakohane vere glükoosisalduse kontrolli jälgimine. Kui UGT ensüümide indutseerijat tuleb manustada koos kanaglifloosiiniga, võib annuse suurendamist 300 mg ööpäevas kaaluda patsientidel, kes juba taluvad annust 100 mg kanaglifloosiini ööpäevas, kelle eGFR on ≥ 60 ml/min/1,73 m² või CrCl ≥ 60 ml/min ja kes vajavad vere glükoosisalduse lisakontrolli. Patsientidel, kelle eGFR on 45 kuni < 60 ml/min/1,73 m² või CrCl 45 kuni < 60 ml/min ja kes võtavad kanaglifloosiini 100 mg ööpäevas ning kes saavad kaasnevat ravi UGT ensüümi indutseerijaga ja vajavad vere glükoosisalduse lisakontrolli, tuleb kaaluda teisi vere glükoosisaldust vähendavaid ravimeid (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kolestüramiin võib vähendada kanaglifloosiini plasmakontsentratsiooni. Kanaglifloosiini tuleb manustada vähemalt 1 tund enne või 4...6 tundi pärast sapphapete sekverstante, et vähendada võimalikke häireid nende imendumises.

Koostoimete uuringud viitavad, et kanaglifloosiini farmakokineetikat ei mõjuta metformiin, hüdroklorotiasiid, suukaudsed kontratseptiivid (etinüülöstradiol ja levonorgestrol), tsüklosporiin ja/või probenetsiid.

Kanaglifloosiini mõju muudele ravimitele

Digoksiin: Kanaglifloosiini annus 300 mg üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul kombinatsioonis digoksiini 0,5 mg üksikannusega, millele järgnes annus 0,25 mg ööpäevas 6 päeva jooksul, põhjustas digoksiini AUC 20% suurenemise ja C_{max} -i 36% suurenemise, mille põhjuseks oli tõenäoliselt P-gp inhibeerimine. On täheldatud, et kanaglifloosiin inhibeerib P-gp-d *in vitro*. Digoksiini või muid südameglükosiide (nt digitoksiin) võtvaid patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida.

Dabigatraan: Kanaglifloosiini (nõrk P-gp inhibiitor) koosmanustamise toimet dabigatraaneteksiladile (P-gp substraat) ei ole uuritud. Kuna dabigatraani kontsentratsioonid võivad kanaglifloosiini juuresolekul suureneda, tuleb jälgida veritsuse või aneemia sümptome kui dabigatraani kombineeritakse kanaglifloosiiniga.

Simvastatiin: Kanaglifloosiini annus 300 mg üks kord ööpäevas 6 päeva jooksul kombinatsioonis simvastatiini (CYP3A4 substraat) 40 mg üksikannusega põhjustas simvastatiini AUC 12% suurenemise ja C_{max} -i 9% suurenemise ning simvastatiinhappe AUC 18% ja C_{max} -i 26% suurenemise. Simvastatiini ja simvastatiinhappe plasmakontsentratsioonide suurenemist ei peeta kliiniliselt oluliseks.

Rinnavähi resistentsusvalgu inhibeerimist kanaglifloosiini poolt ei saa soolestiku tasandil välistada ja seetõttu võib tekkida suurenenud ekspositsioon ravimite korral, mida rinnavähi resistentsusvalk transpordib, näiteks teatud statiinid, nagu rosuvastatiin, ja mõned vähivastased ravimid.

Koostoimete uuringutes ei olnud kanaglifloosiinil püsikontsentratsioonide juures olulist toimet metformiini, suukaudsete kontratseptiivide (etinüülöstradiol ja levonorgestrel), glibenklamiidi, parasetamooli, hüdroklorotiasiidi või varfariini farmakokineetikale.

Mõju ravimtestidele ja laboratoorsetele testidele

1,5-AG test

Invokana kasutamisel tekkiv glükoosi suurenenud eritumine uriiniga võib näidata väärtalt väiksemat 1,5-anhüdroglütsitooli (1,5-AG) sisaldust ja muuta 1,5-AG mõõtmise glükeemilise kontrolli hindamisel ebausaldusväärseks. Seetõttu ei tohi kanaglifloosiini kasutavatel patsientidel kasutada glükeemilise kontrolli hindamiseks 1,5-AG teste. Täpsema teabe saamiseks on soovitatav võtta ühendust spetsiifilise 1,5-AG testi tootjaga.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kanaglifloosiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Katsed loomadel on näidanud reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3).

Kanaglifloosiini ei tohi raseduse ajal kasutada. Raseduse tuvastamisel tuleb ravi kanaglifloosiiniga katkestada.

Imetamine

Ei ole teada, kas kanaglifloosin ja/või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Saadaolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomade kohta näitavad, et kanaglifloosin/metaboliidid eritub(vad) rinnapiima, samuti on näidatud farmakoloogiliselt vahendatud toimeid rinnapiimatoitudele olevatele järglastele ja noortele rottidele, kes on kanaglifloosiniga kokku puutunud (vt lõik 5.3). Riski vastündinutele/imikutele ei saa välistada. Kanaglifloosini ei tohi imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Kanaglifloosini toimet fertiilsusele ei ole inimestel uuritud. Loomkatsed ei näita kahjulikku toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kanaglifloosin ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Siiski tuleb patsiente teavitada hüpotglükeemia riskist, kui kanaglifloosini kasutatakse täiendava ravina koos insuliini või insuliini sekretsiooni suurendava ravimiga, ja vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete (nagu posturaalne pearinglus) suurenenud riskist (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kanaglifloosini ohutust hinnati 10 285-1 2. tüüpi suhkurtõvega patsiendil, sealhulgas 3139 patsiendil, keda raviti 100 mg kanaglifloosiniga, ja 3506 patsiendil, keda raviti 300 mg kanaglifloosiniga. Patsiendid osalesid üheksas III faasi topeltblindas kontrollitud kliinilises uuringus.

Peamine ohutuse ja talutavuse hindamine viidi läbi nelja 26-nädalase platseebokontrolliga kliinilise uuringu (monoteraapia ja täiendav ravi metformiiniga, metformiini ja sulfonüüluureaga ning metformiini ja pioglitazoniga) ühendatud analüüsis (n = 2313). Insuliini või sulfonüüluureaga kombineerimisel olid ravi ajal kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed hüpotglükeemia, vulvovaginaalne kandidiaas, kuseteede infektsioon ja polüuuria või pollakisuuria (st sage urineerimine). Kõrvaltoimed, mis viisid ravi katkestamisele $\geq 0,5\%$ -l kõigist kanaglifloosiniga ravitud patsientidest, olid nendes uuringutes vulvovaginaalne kandidiaas (0,7%-l naispatsientidest) ja balaniit või balanopostiit (0,5%-l meespatsientidest). Ohutuse lisaanalüüsid (sealhulgas pikaajalised andmed) kogu kanaglifloosini programmist (platseebo ja aktiivse kontrolliga uuringud) pärinevate andmetega viidi läbi teatatud kõrvaltoimete hindamiseks, et tuvastada kõrvaltoimed (vt tabel 1) (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 1 toodud kõrvaltoimed põhinevad ülalkirjeldatud nelja 26-nädalase platseebokontrolliga uuringu (n = 2313) ühendatud analüüsil. Tabelis on toodud ka kanaglifloosini kõrvaltoimed, millest on teatatud ülemaailmselt turuletulekujärgsel kasutamisel. Allpool toodud kõrvaltoimed on esitatud sageduse ja organsüsteemi klassi alusel. Kõrvaltoimete sagedus on määratletud järgmiste kategooriate alusel: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kõrvaltoimed (MedDRA) platseebokontrolliga uuringutest^a ja turuletulekujärgsest kogemusest tabelina

Organsüsteemi klass Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage	Hüpotglükeemia koos insuliini või

Aeg-ajalt	sulfonüüluureaga
Harv	Dehüdratsioon*
Närvisüsteemi häired	
Aeg-ajalt	Posturaalne pearinglus*, süngoop*
Vaskulaarsed häired	
Aeg-ajalt	Hüpotensioon*, ortostaatiline hüpotensioon*
Seedetrakti häired	
Sage	Kõhukinnisus, janu ^b , iiveldus
Naha ja nahaaluskoehäired	
Aeg-ajalt	Lööve ^c , urtikaaria
Teadmata	Angioödem ^d
Lihaskoe ja sidemete häired	
Aeg-ajalt	Luumurd ^e
Neerude ja kuseteede häired	
Sage	Polüuuria või pollakisuuria ^f , kuseteede infektsioon (turuletulekujärgselt on teatatud põelonefriidist ja urosepsisest)
Aeg-ajalt	Neerupuudulikkus (peamiselt vedelikumahu vähenemise kontekstis)
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Väga sage	Vulvovaginaalne kandidoos ^{**g}
Sage	Balaniit või balanopostiit ^{**h}
Uuringud	
Sage	Düslipideemia ⁱ , hematokriti suurenemine ^{**j}
Aeg-ajalt	Vere kreatiniinisalduse suurenemine ^{**k} , vere ureaesisalduse suurenemine ^{**l} , vere kaaliumisisalduse suurenemine ^{**m} , vere fosfaadisisalduse suurenemine ⁿ

* Seotud vedelikumahu vähenemisega; vt lõik 4.4.

** Vt lõik 4.4.

^a Eraldiolevatest kesketestest uuringutest (sh mõõduka neerukahjustusega patsiendid; eakad patsiendid (≥ 55-aastased kuni ≤ 80-aastased); suurenenud kardiovaskulaarse riskiga patsiendid) pärit ohutusprofiile peeti üldiselt vastavaks selles tabelis näidatud kõrvaltoimetele.

^b Janu hõlmab termineid „janu”, „suukuivus” ja „polüüripsia”.

^c Lööve hõlmab mõisteid „erütematoosne lööve”, „generaliseerunud lööve”, „makulaarne lööve”, „makulopapulaarne lööve”, „papulaarne lööve”, „sügelev lööve”, „pustulaarne lööve” ja „vesikulaarne lööve”.

^d Põhineb kanaglifloosiini turuletulekujärgsel kogemusel.

^e Luumurrust teatati 100 mg kanaglifloosiini manustamisel 0,7% juhtudest ja 300 mg manustamisel 0,6% juhtudes, platseebo manustamisel 0,3% juhtudest. Lisateabe saamiseks vt allpool lõiku luumurdude kohta.

^f Polüuuria või pollakisuuria hõlmab mõisteid „polüuuria”, „pollakisuuria”, „uriinipakitsus”, „noktuuria” ja suurenenud uriinikogus”.

^g Vulvovaginaalne kandidoos hõlmab mõisteid „vulvovaginaalne kandidoos”, „vulvovaginaalne seeninfektsioon”, „vulvovaginiit”, „vaginaalne infektsioon”, „vulviit” ja „genitaalne seeninfektsioon”.

^h Balaniit või balanopostiit hõlmab mõisteid „balaniit”, „balanopostiit”, „*Candida* balaniit” ja „suguelundite seeninfektsioon”.

ⁱ Keskmine protsendiline suurenemine algtasemest kanaglifloosiin 100 mg ja 300 mg vs platseebo olid vastavalt totaalset kolesteroolil 3,4% ja 5,2% vs 0,9%; HDL-kolesteroolil 9,4% ja 10,3% vs 4,0%; LDL-kolesteroolil 5,7% ja 9,3% vs 1,3%; mitte-HDL-kolesteroolil 2,2% ja 4,4% vs 0,7%; triglütseriididel 2,4% ja 0,0% vs 7,6%.

^j Keskmine muutus algtasemest hematokritis oli vastavalt 2,4% ja 2,5% kanaglifloosiin 100 mg ja 300 mg võrreldes 0,0% platseebol.

^k Keskmine protsendiline muutus algtasemest kreatiniinis oli vastavalt 2,8% ja 4,0% kanaglifloosiin 100 mg ja 300 mg võrreldes 1,5% platseebol.

-
- ¹ Keskmine protsendiline muutus algtasemes vere ureaalämmastikus oli vastavalt 17,1% ja 18,0% kanaglifloosin 100 mg ja 300 mg võrreldes 2,7% platseebol.
- ^m Keskmine protsendiline muutus algtasemes vere kaaliumisisalduses oli vastavalt 0,5% ja 1,0% kanaglifloosin 100 mg ja 300 mg võrreldes 0,6% platseebol.
- ⁿ Keskmine protsendiline muutus algtasemes seerumi fosfaadisalduses oli 100 mg kanaglifloosiinil 3,6% ja 300 mg kanaglifloosiinil 5,1% võrreldes 1,5% platseebol.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimed

Nelja 26-nädalase platseebokontrollitud uuringu ühendatud analüüsis oli kõigi vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete (nt posturaalne pearinglus, ortostaatiline hüpotensioon, hüpotensioon, dehüdratsioon ja sünkooop) esinemissagedus 1,2% kanaglifloosin 100 mg, 1,3% kanaglifloosin 300 mg ja 1,1% platseebo puhul. Kahes aktiivse kontrolliga uuringus oli esinemissagedus kanaglifloosiini rühmas sarnane võrdlusravimite puhul täheldatuga.

Kardiovaskulaarses uuringus, kus patsiendid olid üldiselt vanemad ja diabeetiliste tüsistuste esinemissagedus suurem, oli vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete esinemissagedus 2,8% kanaglifloosin 100 mg, 4,6% kanaglifloosin 300 mg ja 1,9% platseebo puhul.

Nende kõrvaltoimete riskitegurite hindamiseks viidi läbi kaheksa kontrollitud III faasi uuringu patsientide suurem ühendatud analüüs (N = 9439), mis hõlmas mõlemat kanaglifloosiini annust. Ühendatud analüüsis esines lingudiureetikume saavatel patsientidel, algse eGFR-iga 30 kuni < 60 ml/min/1,73 m² patsientidel ja ≥ 75 aasta vanustel patsientidel üldiselt nende kõrvaltoimete suurem esinemissagedus. Lingudiureetikume saavatel patsientidel oli esinemissagedus 3,2% kanaglifloosin 100 mg puhul ja 8,8% kanaglifloosin 300 mg puhul võrreldes 4,7%-ga kontrollrühmas. Algse eGFR-iga 30 kuni < 60 ml/min/1,73 m² patsientidel oli esinemissagedus 4,8% kanaglifloosin 100 mg puhul ja 8,1% kanaglifloosin 300 mg puhul võrreldes 2,6%-ga kontrollrühmas. ≥ 75 aasta vanustel patsientidel oli esinemissagedus 4,9% kanaglifloosin 100 mg puhul ja 8,7% kanaglifloosin 300 mg puhul võrreldes 2,6%-ga kontrollrühmas (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kardiovaskulaarses uuringus ja suuremas ühendatud analüüsis ei esinenud kanaglifloosiiniga sagedamini ravi katkestamist vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete tõttu ega vähenenud vedelikumahuga seotud raskeid kõrvaltoimeid.

Hüopoglükeemia kasutamisel täiendava ravina koos insuliini või insuliini sekretsiooni soodustava ravimiga

Ravirühmades, sealhulgas platseeborühmas, oli kasutamisel monoteraapiana või täiendava ravina metformiinile hüopoglükeemia esinemissagedus väike (umbes 4%). Kui kanaglifloosin lisati insuliinravile, täheldati hüopoglükeemiat 49,3%-l, 48,2%-l ja 36,8%-l patsientidest, keda raviti vastavalt kanaglifloosin 100 mg, kanaglifloosin 300 mg ja platseeboga, ning raske hüopoglükeemia esines 1,8%-l, 2,7%-l ja 2,5%-l patsientidest, keda raviti vastavalt kanaglifloosin 100 mg, kanaglifloosin 300 mg ja platseeboga. Kui kanaglifloosin lisati ravile sulfonüüluureaga, täheldati hüopoglükeemiat 4,1%-l, 12,5%-l ja 5,8%-l patsientidest, keda raviti vastavalt kanaglifloosin 100 mg, kanaglifloosin 300 mg ja platseeboga (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Suguelundite seeninfektsioonid

Vulvovaginaalsest kandidiaasist (sealhulgas vulvovaginiidist ja vulvovaginaalsest seeninfektsioonist) teatati 3,2%-l platseeboga ravitud naispatsiendil võrreldes 10,4% ja 11,4% vastavalt kanaglifloosin 100 mg ja kanaglifloosin 300 mg-ga ravitud naispatsiendiga. Enamik teateid vulvovaginaalse kandidiaasi kohta pärines esimesest neljast ravikuust kanaglifloosiiniga. Kanaglifloosiini võtvate naispatsientide hulgas esines enam kui üks infektsioon 2,3%-l. Kokku 0,7% naispatsientidest katkestas ravi kanaglifloosiiniga vulvovaginaalse kandidiaasi tõttu (vt lõik 4.4).

Candida põhjustatud balaniidist või balanopostiidist teatati 0,6%-l platseeboga ravitud meespatsiendil võrreldes 4,2% ja 3,7% vastavalt kanaglifloosin 100 mg ja kanaglifloosin 300 mg-ga ravitud meespatsiendiga. Kanaglifloosiini võtvate meespatsientide hulgas esines enam kui üks infektsioon 0,9%-l. Kokku 0,5% meespatsientidest katkestas ravi kanaglifloosiiniga *Candida* põhjustatud balaniidi

või balanopostiidi tõttu. Harvadel juhtudel teatati fimoosist ja mõnikord tehti ümberlõikamine (vt lõik 4.4).

Kuseteede infektsioonid

Kuseteede infektsioonidest teatati sagedamini kanaglifloosiin 100 mg ja 300 mg (vastavalt 5,9% ja 4,3%) kui platseebo puhul (4,0%). Enamik infektsioone olid kerged kuni mõõdukad ja raskete kõrvaltoimete esinemissagedus ei suurenenud. Uuringus osalejad allusid standardsetele ravimeetoditele, jätkates ravi kanaglifloosiiniga.

Luumurd

Kardiovaskulaarses uuringus 4327-l teadaoleva või suure tekkeriskiga kardiovaskulaarse haigusega patsiendil oli luumurdude esinemissagedus 100 patsiendiaasta kohta kanaglifloosiini annusega 100 mg, kanaglifloosiini annusega 300 mg ja platseeboga vastavalt 1,6%, 1,6% ning 1,1%, kusjuures luumurdude esinemissageduse erinevust ravirühmade vahel täheldati esimese 26 ravinädala jooksul. Teises 2. tüüpi diabeedi kanaglifloosiini uuringus, kuhu kaasati umbes 5800 patsienti hõlmanud diabeedi üldpopulatsioon, ei leitud luumuru riski esinemises erinevusi võrreldes kontrollpopulatsiooniga. 104 ravinädala järel ei mõjutanud kanaglifloosiin negatiivselt luu mineraalset tihedust.

Eripopulatsioonid

Eakad (≥ 65 -aastased)

Kaheksa platseebokontrolliga ja aktiivse kontrolliga uuringute ühendatud analüüsis peeti eakate patsientide ohutusprofiili üldiselt vastavaks nooremate patsientide omale. Patsientidel vanuses ≥ 75 aastat esines vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete (nagu posturaalne pearinglus, ortostaatiline hüpotensioon, hüpotensioon) suurem esinemissagedus: 4,9%, 8,7% ja 2,6% vastavalt kanaglifloosiin 100 mg, kanaglifloosiin 300 mg ning kontrollrühmas. eGFR-i vähenemisest teatati kanaglifloosiin 100 mg ja 300 mg rühmas (vastavalt -3,6% ja -5,2%) võrreldes kontrollrühmaga (-3,0%) (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Neerukahjustusega patsiendid ($eGFR < 60$ ml/min/1,73 m² või $CrCl < 60$ ml/min)

Patsientidel, kelle esialgne eGFR oli < 60 ml/min/1,73 m² või $CrCl < 60$ ml/min, esines vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete (nt posturaalne pearinglus, ortostaatiline hüpotensioon, hüpotensioon) suurem esinemissagedus: 4,7% kanaglifloosiin 100 mg, 8,1% kanaglifloosiin 300 mg ja 1,5% platseeboga (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Seerumi kaaliumisisalduse suurenemise üldine esinemissagedus oli mõõduka neerukahjustusega patsientidel 7,5%, 12,3% ja 8,1% vastavalt kanaglifloosiin 100 mg, kanaglifloosiin 300 mg ja platseeboga. Üldiselt oli suurenemine mööduv ega vajanud spetsiifilist ravi.

Seerumi kreatiniinisalduse suurenemist 10...11% ja BUN-i suurenemist 12% võrra täheldati mõlema kanaglifloosiini annusega. Patsientide osakaal, kellel ükskõik millal ravi ajal esines eGFR-i suur vähenemine ($> 30\%$), oli 9,3% kanaglifloosiin 100 mg rühmas, 12,2% kanaglifloosiin 300 mg rühmas ja 4,9% platseeborühmas. Uuringu lõpp-punktis esines selline vähenemine 3,0%-l kanaglifloosiin 100 mg, 4,0%-l kanaglifloosiin 300 mg ja 3,3%-l platseeboga ravitud patsientidest (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas,* kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kanaglifloosiini üksikannused kuni 1600 mg tervetel isikutel ja 300 mg kaks korda päevas 12 nädala jooksul olid 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel üldiselt hästi talutavad.

Ravi

Üleannustamise korral on mõistlik võtta tavapärased kasutusele toetavad meetmed, nt eemaldada imendumata materjal seedetraktist, kasutada kliinilist jälgimist ja alustada vajaduse korral kliinilisi mõõtmisi. 4-tunnise hemodialüüsi seansiga eemaldati ebaolulisel määral kanagliflosiini. Eeldatavalt ei saa kanagliflosiini dialüüsida peritoneaaldialüüsiga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: diabeedi raviks kasutatavad ained; teised glükoosisisaldust vähendavad ained, välja arvatud insuliinid. ATC-kood: A10BX11.

Toimemehhanism

SGLT2 transporter, mis on ekspresseeritud proksimaalsetes neerutorukestes, vastutab suurema osa filtreerunud glükoosi reabsorptsiooni eest torukese valendikust. Suhkurtõvega patsientidel on suurenenud renaalne glükoosi reabsorptsioon, mis võib soodustada püsivat suurenenud veresuhkruisisaldust. Suukaudselt manustatav kanagliflosiin on aktiivne SGLT2 inhibiitor. SGLT2 inhibeerimisel vähendab kanagliflosiin filtreeritud glükoosi reabsorptsiooni ja langetab renaalset läve glükoosi jaoks (RT_G). Sellega suurendab kanagliflosiin UGE-d, vähendades selle insuliinist sõltumatu mehhanismiga 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel plasma glükoosisisaldust. Glükoosi suurenenud eritumine uriiniga SGLT2 inhibeerimisel põhjustab ka osmootset diureesi ja diureetiline toime viib süstoolse vererõhu languseni; glükoosi suurenenud eritumine uriiniga põhjustab kaloreite kaotust ja seetõttu kehakaalu langust, nagu on näidatud 2. tüüpi suhkurtõvega patsientide uuringutes.

Kanagliflosiini toime suurendada glükoosi eritumist uriiniga, mis otseselt vähendab plasma glükoosisisaldust, ei sõltu insuliinist. Kliinilistes uuringutes kanagliflosiiniga on täheldatud homöostaasi mudeliga hinnatava beetarakude talitluse (HOMA beeta-rakud) paranemist ja paranenud beetarakude insuliini sekretsiooni vastusena toidusegu manustamise testile.

III faasi uuringutes andis 300 mg kanagliflosiini manustamine enne sööki suurema postprandiaalse glükoosi vähenemise kui 100 mg annuse puhul. 300 mg kanagliflosiini toime võib osaliselt olla põhjustatud intestinaalse SGLT1 (oluline intestinaalne glükoosi transporter) lokaalsest inhibeerimisest seoses kanagliflosiini mööduvate suurte kontsentratsioonidega soolevalendikus enne ravimi imendumist (kanagliflosiin on SGLT1 transporterit nõrk inhibiitor). Uuringud ei ole näidanud kanagliflosiini puhul glükoosi malabsorptsiooni.

Farmakodünaamilised omadused

Pärast kanagliflosiini suukaudsete üksik- ja korduvannuste manustamist 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidele täheldati annusest sõltuvat RT_G vähenemist ja UGE suurenemist. 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel täheldati I faasi uuringutes 300 mg ööpäevase annusega RT_G algväärtusest 13 mmol/l 24-tunnise keskmise RT_G supressiooni umbes 4...5 mmol/l, mis viitab ravist indutseeritud hüpoglükeemia väiksele riskile. RT_G vähenemine põhjustas 1. faasi uuringutes glükoosi suurenenud eritumist uriiniga vahemikus 77...119 g ööpäevas 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel, keda raviti 100 mg või 300 mg kanagliflosiiniga; täheldatud UGE tähendab 308...476 kcal kaotust ööpäevas. RT_G vähenemine ja UGE suurenemine oli 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel 26-nädalase annustamisperioodi jooksul püsiv. Täheldati möödukat ööpäevase uriinikoguse suurenemist (üldiselt < 400...500 ml), mis vähenes mõne annustamispäeva jooksul. Kanagliflosiin suurendas põgusalt kusihaape eritumist uriiniga (19% suurenemine võrreldes esialgsesega 1. päeval, mis seejärel vähenes 6%-ni 2. päeval ja 1%-ni 13. päeval). Sellega kaasnes seerumi kusihaape kontsentratsiooni püsiv vähenemine umbes 20% võrra.

Üksikannuse uuringus 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel pidurdas 300 mg annus enne toidusegu manustamist glükoosi imendumist soolest ja vähendas postprandiaalset glükoosi nii renaalse kui ka mitterenaalse mehhanismiga.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kokku 10 285 2. tüüpi suhkurtõvega patsienti osales üheksas topeltpimedas kontrollitud kliinilises efektiivsuse ja ohutuse uuringus Invokana toime hindamiseks glükeemilisele kontrollile. Rassiline jaotus: 72% valgenahalised, 16% Aasia päritolu, 4% mustanahalised ja 8% muud rühmad. 16% patsientidest oli Ladina-Ameerika päritolu. Umbes 58% patsientidest olid meessoost. Patsientide keskmine vanus oli 59,6 aastat (vahemik 21...96 aastat), neist 3082 patsienti olid ≥ 65 -aastased ja 510 patsienti ≥ 75 -aastased. 58% patsientidest oli kehamassiindeks (KMI) ≥ 30 kg/m². Kliinilises arendusprogrammis hinnati 1085 patsienti, kelle esialgne eGFR oli 30 kuni < 60 ml/min/1,73 m².

Platseebokontrolliga uuringud

Kanaglifloosiini uuriti monoterapiana, kaksikravina koos metformiiniga, kaksikravina koos sulfonüüluureaga, kolmikravina koos metformiini ja sulfonüüluureaga, kolmikravina koos metformiini ja pioglitazoniga ning täiendava ravina insuliinile (tabel 2). Üldiselt põhjustas kanaglifloosiin võrreldes platseeboga kliiniliselt ja statistiliselt olulisi ($p < 0,001$) tulemusi glükeemilises kontrollis, sealhulgas HbA_{1c}, patsientide protsent, kes saavutas HbA_{1c} $< 7\%$, tühja kõhu plasma glükoosisalduse (FPG) muutus võrreldes esialgsega ja glükoosisaldus 2 tundi pärast sööki (PPG). Veel täheldati kehakaalu ja süstoolse vererõhu langust võrreldes platseeboga.

Tabel 2. Efektiivsuse tulemused platseebokontrollitud kliinilistest uuringutest^a

Monoterapia (26 nädalat)			
	Kanaglifloosiin		Platsebo (N = 192)
	100 mg (N = 195)	300 mg (N = 197)	
HbA_{1c} (%)			
Algväärtus (keskmine)	8,06	8,01	7,97
Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-0,77	-1,03	0,14
Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-0,91 ^b (-1,09; -0,73)	-1,16 ^b (-1,34; -0,98)	N/A ^c
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7%	44,5 ^b	62,4 ^b	20,6
Kehakaal			
Algväärtus (keskmine) kg	85,9	86,9	87,5
%-line muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-2,8	-3,9	-0,6
Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-2,2 ^b (-2,9; -1,6)	-3,3 ^b (-4,0; -2,6)	N/A ^c
Kaksikravi koos metformiiniga (26 nädalat)			
	Kanaglifloosiin + metformiin		Platsebo + metformiin (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA_{1c} (%)			
Algväärtus (keskmine)	7,94	7,95	7,96
Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-0,79	-0,94	-0,17
Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7%	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Kehakaal			
Algväärtus (keskmine) kg	88,7	85,4	86,7

%-line muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-3,7	-4,2	-1,2
Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Kolmikravi koos metformiini ja sulfonüüluureaga (26 nädalat)			
	Kanaglifloosin + metformiin ja sulfonüüluurea		Platsebo + metformiin ja sulfonüüluurea (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA_{1c} (%)			
Algväärtus (keskmine)	8,13	8,13	8,12
Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-0,85	-1,06	-0,13
Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7%	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Kehakaal			
Algväärtus (keskmine) kg	93,5	93,5	90,8
%-line muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-2,1	-2,6	-0,7
Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Täiendav ravi koos insuliiniga^d (18 nädalat)			
	Kanaglifloosin + insuliin		Platsebo + insuliin (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Algväärtus (keskmine)	8,33	8,27	8,20
Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-0,63	-0,72	0,01
Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7%	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Kehakaal			
Algväärtus (keskmine) kg	96,9	96,7	97,7
%-line muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-1,8	-2,3	0,1
Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

^a Ravikavatsuslik populatsioon, kasutades viimast mõõtmist uuringus enne glükeemilist päästeravi.

^b p < 0,001 võrreldes platseeboga.

^c Ei kohaldata.

^d Kanaglifloosin täiendava ravina insuliinile (koos muude veresuhkrisisaldust vähendavate ravimitega või ilma nendeta).

Peale ülaltoodud uuringute olid glükeemilise efektiivsuse tulemused, mida täheldati 18-nädalases kaksikravi alluuringus sulfonüüluureaga ning 26-nädalases kolmikravi uuringus metformiini ja pioglitazoniga, üldiselt võrreldavad nendega, mida täheldati teistes uuringutes.

Aktiivse kontrolliga uuringud

Kanaglifloosini võrreldi glimepiriidiga kaksikravis koos metformiiniga ning sitagliptiiniga kolmikravis koos metformiini ja sulfonüüluureaga (tabel 3). Kanaglifloosin 100 mg kaksikravina koos metformiiniga põhjustas sarnase HbA_{1c} vähenemise võrreldes algse väärtusega ja 300 mg põhjustas parema (p < 0,05) HbA_{1c} vähenemise võrreldes glimepiriidiga, näidates sellega mittehalmemust.

Väiksemal hulgal patsientidel, keda raviti kanaglifloosin 100 mg annusega (5,6%) ja kanaglifloosin 300 mg annusega (4,9%), esines vähemalt üks hüpoglükeemia episood/juht 52-nädalase ravi jooksul võrreldes glimepiriidiga ravitud rühmaga (34,2%). Uuringus, mis võrdles kanaglifloosini 300 mg sitagliptiini 100 mg-ga kolmikravis koos metformiini ja sulfonüüluureaga, näitas kanaglifloosin mittehalvemust ($p < 0,05$) ja paremust ($p < 0,05$) HbA_{1c} vähenemise osas võrreldes sitagliptiiniga. Hüpoglükeemia episoodide/juhte kanaglifloosini 300 mg ja sitagliptiini 100 mg annuse korral oli vastavalt 40,7% ja 43,2%. Veel täheldati kehakaalu ja süstoolse vererõhu olulist langust võrreldes nii glimepiriidi kui ka sitagliptiiniga.

Tabel 3. Efektiivsuse tulemused aktiivse kontrolliga kliinilistest uuringutest^a

Võrdlus glimepiriidiga kaksikravis koos metformiiniga (52 nädalat)			
	Kanaglifloosin + metformiin		Glimepiriid (tiitritud) + metformiin (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
HbA_{1c} (%)			
Algväärtus (keskmine)	7,78	7,79	7,83
Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-0,82	-0,93	-0,81
Erinevus võrreldes glimepiriidiga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-0,01 ^b (-0,11, 0,09)	-0,12 ^b (-0,22, -0,02)	N/A ^c
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7%	53,6	60,1	55,8
Kehakaal			
Algväärtus (keskmine) kg	86,8	86,6	86,6
%-line muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-4,2	-4,7	1,0
Erinevus võrreldes glimepiriidiga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c
Võrdlus sitagliptiiniga kolmikravis koos metformiini ja sulfonüüluureaga (52 nädalat)			
	Kanaglifloosin 300 mg + metformiin ja sulfonüüluurea (N = 377)		Sitagliptiin 100 mg + metformiin ja sulfonüüluurea (N = 378)
HbA_{1c} (%)			
Algväärtus (keskmine)	8,12		8,13
Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-1,03		-0,66
Erinevus võrreldes sitagliptiiniga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)		N/A ^c
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7%	47,6		35,3
Kehakaal			
Algväärtus (keskmine) kg	87,6		89,6
%-line muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-2,5		0,3
Erinevus võrreldes sitagliptiiniga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)		N/A ^c

^a Ravikavatsuslik populatsioon, kasutades viimast mõõtmist uuringus enne glükeemilist päästeravi.

^b $p < 0,05$.

^c Ei kohaldata.

^d $p < 0,001$.

Patsientide eripopulatsioonid

Eriipopulatsioonides (eakad patsiendid, patsiendid, kelle eGFR oli 30 kuni < 50 ml/min/1,73 m², ja kardiovaskulaarse haiguse või selle suure riskiga patsiendid) läbi viidud kolmes uuringus lisati kanaglifloosin patsientide olemasolevale stabiilsele suhkurtõve ravile (dieet, monoterapia või kombineeritud ravi).

Eakad patsiendid

Kokku 714 patsienti vanuses ≥ 55 kuni ≤ 80 aastat (227 patsienti vanuses 65 kuni < 75 ja 46 patsienti vanuses 75 kuni < 80 aastat), kelle vere glükoosisalduse kontroll oli suhkurtõve raviga (veresuhkrusisaldust vähendavad ravimid ja/või dieet ja füüsiline koormus) ebaadekvaatne, osales 26 nädala jooksul topeltblindas platseebokontrollitud uuringus. Statistiliselt olulisi (p < 0,001) muutusi võrreldes algse HbA_{1c} väärtusega –0,57% ja –0,70% võrreldes platseeboga täheldati vastavalt 100 mg ja 300 mg annuse puhul. (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Patsiendid, kelle eGFR oli 45 kuni < 60 ml/min/1,73 m²

Nende patsientide ühendatud analüüsis (N = 721), kelle esialgne eGFR oli 45 kuni < 60 ml/min/1,73 m², põhjustas kanaglifloosin kliiniliselt olulist HbA_{1c} vähenemist võrreldes platseeboga: –0,47% kanaglifloosin 100 mg puhul ja –0,52% kanaglifloosin 300 mg puhul. Patsientidel esialgse eGFR-iga 45 kuni < 60 ml/min/1,73 m², keda raviti kanaglifloosin 100 mg ja 300 mg-ga, esines keskmine protsentuaalne kehakaalu muutus võrreldes platseeboga vastavalt –1,8% ja –2,0%

Enamik patsiente, kelle esialgne eGFR oli 45 kuni < 60 ml/min/1,73 m², said insuliini ja/või sulfonüüluureat [85% (614/721)]. Sobivalt eeldatava hüpoglükeemia suurenemisega, kui hüpoglükeemiaga mitteseotud ravim lisatakse insuliinile ja/või sulfonüüluureale, täheldati hüpoglükeemia episoodide/juhtude esinemise suurenemist kanaglifloosini lisamisel insuliinile ja/või sulfonüüluureale (vt lõik 4.8).

Tühja kõhu plasma glükoosisaldus

Neljas platseebokontrollitud uuringus põhjustas ravi kanaglifloosiniga monoterapiiana või täiendava ravina koos ühe või kahe suukaudse veresuhkrusisaldust vähendava ravimiga esialgse FPG keskmisi muutusi võrreldes platseeboga –1,2 mmol/l kuni –1,9 mmol/l kanaglifloosin 100 mg puhul ja –1,9 mmol/l kuni –2,4 mmol/l kanaglifloosin 300 mg puhul. Need vähenemised püsisid raviperioodi jooksul ja peaaegu maksimaalsena pärast esimest ravipäeva.

Postprandiaalne glükoos

Kasutades toidusegu manustamise testi, põhjustas ravi kanaglifloosiniga monoterapiiana või täiendava ravina koos ühe või kahe suukaudse veresuhkrusisaldust vähendava ravimiga postprandiaalse glükoosisalduse (PPG) vähenemist esialgsest väärtusest võrreldes platseeboga –1,5 mmol/l kuni –2,7 mmol/l kanaglifloosin 100 mg puhul ja –2,1 mmol/l kuni –3,5 mmol/l kanaglifloosin 300 mg puhul söögieelse glükoosikontsentratsiooni vähenemise ning postprandiaalse glükoosi liikumise vähenemise tõttu.

Kehakaal

Kanaglifloosin 100 mg ja 300 mg monoterapiiana ning kaksik- või kolmikravina põhjustas 26. nädalal võrreldes platseeboga statistiliselt olulist protsentuaalset kehakaalu langust.

Kahes 52-nädalases aktiivse kontrolliga uuringus, mis võrdlesid kanaglifloosini glimepiriidi ja sitagliptiiniga, oli püsiv ja statistiliselt oluline keskmine protsentuaalne kehakaalu langus kanaglifloosiniga täiendava ravina metformiinile –4,2% kanaglifloosin 100 mg ja –4,7% kanaglifloosin 300 mg puhul võrreldes glimepiriidi ja metformiini kombinatsiooniga (1,0%) ning –2,5% kanaglifloosin 300 mg puhul kombinatsioonis metformiini ja sulfonüüluureaga võrreldes sitagliptiiniga kombinatsioonis metformiini ja sulfonüüluureaga (0,3%).

Patsientide alarühmas (N = 208) aktiivse kontrolliga kaksikravi uuringust metformiiniga, kellele tehti kahekordse energiaga densitomeetria (DXA) ja kõhu kompuutertomograafia (KT) uuring keha koostise uurimiseks, näidati, et umbes kaks kolmandikku kehakaalu langusest kanaglifloosini toimele oli põhjustatud rasvkoe kaotusest, mille korral kaotati samas koguses vistseraalset ja abdominaalset nahaalust rasva. Kakssada üksteist (211) patsienti eakate patsientide kliinilisest uuringust osales keha

koostise alluuringus, kus kasutati DXA keha koostise analüüsi. See näitas, et umbes kaks kolmandikku kehakaalu kaotusest kanaglifloosiini tõttu võrreldes platseeboga oli põhjustatud rasvkoe kaotusest. Olulisi muutusi luutiheduses trabekulaarses ja kortikaalses piirkonnas ei esinenud.

Kardiovaskulaarne ohutus

II ja III faasi kliinilistes uuringutes, milles osales 9632 2. tüüpi suhkurtõvega patsienti, sealhulgas 4327 (44,9%) kardiovaskulaarse haiguse või kardiovaskulaarse haiguse suure riskiga patsienti, kes osalevad käimasolevas kardiovaskulaarses uuringus, viidi läbi peamiste kardiovaskulaarsete sündmuste varem kindlaksmääratud vahepealne metaanalüüs. Kombineeritud esmase tulemusnäitaja (aeg kardiovaskulaarse surma sündmuseni, mittefataalse insuldi, mittefataalse müokardiinfarkti ja hospitaliseerimist nõudva ebastabiilse stenokardiani kombinatsiooni puhul) riskisuhe kanaglifloosiini jaoks (mõlemad annused ühendatud) võrreldes võrdlusravimite ja platseeboga oli 0,91 (95% CI: 0,68; 1,22); seetõttu ei esinenud tõendeid kardiovaskulaarse riski suurenemise kohta kanaglifloosiini manustamisel võrreldes võrdlusravimitega. 100 mg ja 300 mg annuste riskisuhted olid sarnased.

Vererõhk

Platseebokontrollitud uuringutes põhjustas ravi kanaglifloosiin 100 mg ja 300 mg-ga keskmist süstoolese vererõhu langust vastavalt $-3,9$ mmHg ja $-5,3$ mmHg võrreldes platseeboga ($-0,1$ mmHg). Väiksem oli mõju diastoolsele vererõhule, mille osas olid kanaglifloosiin 100 mg ja 300 mg puhul keskmised muutused vastavalt $-2,1$ mmHg ja $-2,5$ mmHg võrreldes platseeboga ($-0,3$ mmHg). Südame löögisageduses ei esinenud olulist muutust.

Patsiendid, kelle esialgne HbA_{1c} oli > 10 kuni $\leq 12\%$

Esialgse HbA_{1c} näitajatega > 10 kuni $\leq 12\%$ patsientide alluuring kanaglifloosiini monoterapiaga andis tulemuseks HbA_{1c} vähenemise (ei ole kohandatud platseebo suhtes) võrreldes esialgse väärtusega $-2,13\%$ kanaglifloosiin 100 mg ja $-2,56\%$ kanaglifloosiin 300 mg puhul.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on edasi lükanud kohustuse esitada kanaglifloosiiniga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta 2. tüüpi suhkurtõve korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Kanaglifloosiini farmakokineetika on olemuselt samasugune tervetel isikutel ja 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel. Pärast suukaudsete 100 mg ja 300 mg üksikannuse manustamist tervetele katseisikutele imendus kanaglifloosiin kiiresti maksimaalse plasmakontsentratsiooni (T_{max} mediaan) saavutamiseks 1...2 tundi pärast annustamist. Kanaglifloosiini plasma C_{max} ja AUC suurenesid annusega proportsionaalselt vahemikus 50...300 mg. Näiv terminaalne poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) (väljendatuna keskmine \pm standardhälve) oli $10,6 \pm 2,13$ tundi ja $13,1 \pm 3,28$ tundi vastavalt 100 mg ja 300 mg annuse puhul. Kanaglifloosiini 100...300 mg manustamisel üks kord päevas saavutati tasakaalukontsentratsioon 4...5 päeva jooksul. Kanaglifloosiini farmakokineetika ei sõltu ajast ja see akumuleerus plasmas kuni 36% pärast 100 mg ja 300 mg korduvannuseid.

Imendumine

Kanaglifloosiini keskmine absoluutne suukaudne biosaadavus on umbes 65%. Suure rasvasisaldusega toidu manustamine koos kanaglifloosiiniga ei mõjutanud kanaglifloosiini farmakokineetikat, mistõttu Invokanat võib võtta koos toiduga või ilma. Võime tõttu vähendada postprandiaalset plasma glükoosisisalduse kõikumist soolest glükoosi imendumise viivituse tõttu soovitatakse Invokanat võtta enne päeva esimest söögikorda (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Jaotumine

Kanaglifloosiini keskmine jaotusruumala tasakaaluseisundis pärast ühekordset intravenoosset infusiooni tervetele vabatahtlikele oli 119 liitrit, mis viitab ulatuslikule jaotumisele kudedes. Kanaglifloosiin seondub ulatuslikult plasmavalkudega (99%), peamiselt albumiiniga. Valkudega

seondumine ei sõltu kanaglifloosiini plasmakontsentratsioonist. Valkudega seondumine ei ole neeru- või maksakahjustusega patsientidel muutunud.

Biotransformatsioon

O-glükuroonimine on kanaglifloosiini peamine metaboolne eritumistee. Kanaglifloosiin glükuroonitakse UGT1A9 ja UGT2B4 poolt kaheks inaktiivseks *O*-glükuroniidmetaboliidiks.

Kanaglifloosiini CYP3A4 poolt vahendatud (oksüdatiivne) metabolism on inimestel minimaalne (umbes 7%).

In vitro uuringutes ei inhibeerinud kanaglifloosiin suuremates annustes kui terapeutilised annused tsütokroom P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 või CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 isoensüüme, samuti ei indutseerinud CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 isoensüüme. *In vivo* ei täheldatud kliiniliselt olulisi toimeid CYP3A4-le (vt lõik 4.5).

Eritumine

Pärast suukaudse [¹⁴C]kanaglifloosiini üksikannuse manustamist tervetele isikutele leiti 41,5%, 7,0% ja 3,2% manustatud radioaktiivsest annusest väljaheitest vastavalt kanaglifloosiini, hüdroksüülmetaboliidi ja *O*-glükuroniidmetaboliidina. Kanaglifloosiini enterohepaatiline ringe oli ebaoluline.

Umbes 33% manustatud radioaktiivsest annusest eritus uriiniga peamiselt *O*-glükuroniidmetaboliitidena (30,5%). Alla 1% annusest eritus muutumatu kanaglifloosiinina uriinis. 100 mg ja 300 mg annuse renaalne kliirens oli vahemikus 1,30...1,55 ml/min.

Kanaglifloosiin on väikese kliirensiga aine, selle keskmine süsteemne kliirens tervetel isikutel pärast intravenooset manustamist on 192 ml/min.

Omadused eripopulatsioonides

Neerukahjustusega patsiendid

Avatud üksikannuse uuringus hinnati kanaglifloosiini 200 mg annuse farmakokineetikat erineva neerukahjustuse astmega osalejatel [klassifitseeritud, kasutades CrCl Cockroft-Gaulti valemi alusel] võrreldes tervete isikutega. Uuring hõlmas 8 normaalse neerutalitlusega (CrCl ≥ 80 ml/min) isikut, 8 kerge neerukahjustusega (CrCl 50 kuni < 80 ml/min) isikut, 8 mõõduka neerukahjustusega (CrCl 30 kuni < 50 ml/min) isikut, 8 raske neerukahjustusega (CrCl < 30 ml/min) isikut ja 8 ESRD-ga hemolüüsi saavat isikut.

Kanaglifloosiini C_{max} oli mõõdukalt suurenenud 13%, 29% ja 29% võrra vastavalt kerge, mõõduka ja raske neerupuudulikkuse korral, kuid mitte hemodialüüsi saavatel osalejatel. Võrreldes tervete isikutega oli kanaglifloosiini AUC suurenenud umbes 17%, 63% ja 50% võrra vastavalt kerge, mõõduka ja raske neerukahjustuse korral, kuid see oli samasugune ESRD-ga osalejatel ning tervetel isikutel.

Hemodialüüs eemaldas kanaglifloosiini ebaolulisel määral.

Maksakahjustusega patsiendid

Võrreldes normaalse maksatalitlusega patsientidega olid C_{max}-i ja AUC_∞ geomeetriselised keskmised suhted pärast 300 mg kanaglifloosiini üksikannuse manustamist vastavalt 107% ja 110% Child-Pugh' klassi A (kerge maksakahjustus) kuuluvatel isikutel ning vastavalt 96% ja 111% Child-Pugh' klassi B (mõõdukas maksakahjustus) kuuluvatel isikutel.

Neid erinevusi ei peeta kliiniliselt olulisteks. Kliiniline kogemus raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass C) puudub.

Eakad (> 65-aastased)

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi alusel puudus vanusel kliiniliselt oluline mõju kanaglifloosiini farmakokineetikale (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

Lapsed

Lastel ei ole kanaglifloosiini farmakokineetikat iseloomustavaid uuringuid läbi viidud.

Omadused teistes eripopulatsioonides

Farmakogeneetika

Nii UGT1A9 kui ka UGT2B4 on geneetilise polümorfismi subjektid. Kliiniliste andmete koondanalüüsis täheldati kanaglifloosiini AUC suurenemist (26% ja 18%) isikutel, kellel esines vastavalt UGT1A9*1/*3 alleel ja UGT2B4*2/*2 alleel. Seda kanaglifloosiini ekspositsiooni suurenemist ei peeta kliiniliselt oluliseks. Toime homosügootidel (UGT1A9*3/*3, esinemissagedus < 0,1%) on tõenäoliselt tugevam, kuid seda ei ole uuritud.

Soo, rassi/rahvuse või kehamassiindeksi alusel puudus neil omadustel kliiniliselt oluline mõju kanaglifloosiini farmakokineetikale.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Kanaglifloosiinil ei olnud toimeid fertiilsusele ja varasele embrüonaalsele arengule rottidel annustes, mis kuni 19 korda ületasid maksimaalse soovitatava annuse inimesele (MRHD).

Loote arengu uuringutes rottidel täheldati metatarsaalsete luude luustumise hilinemist plasmakontsentratsiooni juures, mis oli 73 ja 19 korda suurem kui 100 mg ja 300 mg kliinilised plasmakontsentratsioonid. Ei ole teada, kas luustumise hilinemist saab panna kanaglifloosiini toime arvele kaltsiumi homeostaasile, mida on täheldatud täiskasvanud rottidel. Kanaglifloosiini ja metformiini kombinatsiooni ning kanaglifloosiini ekspositsioonid olid 43 ja 12 korda suuremad kui 100 mg ja 300 mg kliinilised ekspositsioonid, täheldati ka luustumise hilinemist, mis oli enam väljendunud kui ainult metformiini kasutamisel.

Pre- ja postnataalse arengu uuringus põhjustas emasloomadele manustatud kanaglifloosiin (manustatuna 6. gestatsioonipäevast kuni 20. laktatsioonipäevani) väiksemaid kehakaale isastel ja emastel järglastel emasloomale toksiliste annuste (> 30 mg/kg päevas) juures (plasmakontsentratsioonid ületasid $\geq 5,9$ korda plasmakontsentratsioonid inimestel maksimaalse soovitatava annuse korral). Emaslooma toksilisus piirdus kaalutõusu pidurdumisega.

Noorrottide uuringus, kellele manustati kanaglifloosiini 1. kuni 90. postnataalsel päeval, ei ilmnenu suurenenud tundlikkust võrreldes täiskasvanud rottidel täheldatud toimetega. Kuid neeruvaagna laienemist tuvastati täheldatava toimeteta annuse plasmakontsentratsioonide juures, mis olid 2,4 ja 0,6 korda suuremad kui 100 mg ja 300 mg kliinilised plasmakontsentratsioonid, ning see ei olnud täielikult pöörduv umbes 1-kuulise taastumisperioodi jooksul. Püsivaid leide noorrottide neerudes võib tõenäoliselt seostada roti arenevate neerude vähenenud võimega tulla toime kanaglifloosiinist põhjustatud uriinihulga suurenemisega, sest roti neerude funktsionaalne küpsemine kestab kuni 6. elunädalani.

Kanaglifloosiin ei suurendanud isas- ja emashiirtel kasvajate esinemissagedust 2-aastases uuringus annustega 10, 30 ja 100 mg/kg. Suurim annus 100 mg/kg on AUC ekspositsiooni alusel kuni 14 korda suurem 300 mg kliinilisest annusest. Kanaglifloosiin suurendas testikulaarse Leydigi rakkude kasvaja esinemissagedust isastel rottidel kõikides testitud annustes (10, 30 ja 100 mg/kg); väikseim annus 10 mg/kg on AUC ekspositsiooni alusel umbes 1,5 korda suurem 300 mg kliinilisest annusest. Suuremad kanaglifloosiini annused (100 mg/kg) suurendasid isastel ja emastel rottidel feokromotsütoomide ja neeru tubulaarsete kasvajate esinemissagedust; AUC ekspositsiooni alusel on 30 mg/kg päevas feokromotsütoomide ja neeru tubulaarsete kasvajate korral umbes 4,5 korda suurem

kui ekspositsioon ööpäevase kliinilise annuse 300 mg korral. Prekliiniliste ja kliiniliste mehhanistlike uuringute alusel peetakse Leydigi rakkude kasvajaid, neeru tubulaarseid kasvajaid ja feokromotsütoome rottidele spetsiifiliseks. Kanaglifloosinist indutseeritud neerutorukeste kasvajakasv ja feokromotsütoomid rottidel näivad olevat põhjustatud süsivesikute malabsorptsiooni poolt kanaglifloosini intestinaalset SGLT1 inhibeeriva toime tõttu rottide sooles; mehhanistlikud kliinilised uuringud ei ole näidanud süsivesikute malabsorptsiooni inimestel kanaglifloosini annuste korral, mis kuni 2 korda ületavad inimestele soovitatava kliinilise annuse. Leydigi rakkude kasvajakasv on seotud luteiniseeriva hormooni (LH) sisalduse suurenemisega, mis on rottidel teadaolev Leydigi rakkude kasvajakasvate tekkemehhanism. 12-nädalases kliinilises uuringus ei suurenenud kanaglifloosiniga ravitud meespatsientidel stimuleerimata luteiniseeriva hormooni sisaldus.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Veevaba laktoos
Mikrokristalliline tselluloos
Hüdroksüpropüülselluloos
Naatriumkroskarmelloos
Magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate

Polüvinüülalkohol
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 3350
Talk

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüvinüülkloriid/alumiinium (PVC/Alu) perforatsiooniline üksikannuseline blister.
Pakendi suurused 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1, ja 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

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

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

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. november 2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist. Seejärel peab müügiloa hoidja esitama ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Invokana 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Invokana 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
canagliflozinum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab kanagliflosiinhemihüdraati koguses, mis vastab 100 mg kanagliflosiinile.

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab kanagliflosiinhemihüdraati koguses, mis vastab 300 mg kanagliflosiinile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisateavet saate pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett.
10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

invokana 100 mg
invokana 300 mg

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Invokana 100 mg tabletid
Invokana 300 mg tabletid
canagliflozinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Invokana 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Invokana 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

kanaglifloosin

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Invokana ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Invokana võtmist
3. Kuidas Invokanat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Invokanat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Invokana ja milleks seda kasutatakse

Invokana sisaldab toimeainet kanaglifloosiini, mis kuulub „veresuhkruisaldust vähendavate ravimite” rühma.

„Veresuhkruisaldust vähendavaid ravimeid” kasutatakse 2. tüüpi suhkurtõve raviks täiskasvanutel.

Selle ravimi toime suurendab suhkrukogust, mis teie kehast uriiniga eemaldatakse. Ravim vähendab suhkruisaldust teie veres.

Invokanat saab kasutada üksi või koos teiste ravimitega, mida te võib-olla kasutate oma 2. tüüpi suhkurtõve raviks [näiteks metformiin, insuliin, DPP-4 inhibiitor (nagu sitagliptiin, saksagliptiin või linagliptiin), sulfonüüluurea (nagu glimepiriid või plipisiid) või pioglitason], mis vähendavad veresuhkruisaldust. Te võib-olla juba võtate oma 2. tüüpi suhkurtõve raviks neist ravimitest üht või enam.

Samuti on tähtis, et jätkaksite oma meditsiiniõe või arsti käest saadud dieeti ja füüsilist koormust puudutavate nõuannete järgimist.

Mis on 2. tüüpi suhkurtõbi?

2. tüüpi suhkurtõbi on seisund, mille korral organism ei tooda piisavalt insuliini ja organismi toodetav insuliin ei toimi nii hästi, kui peaks. Samuti võib teie organism toota liiga palju suhkrut. Kui see juhtub, koguneb suhkur (glükoos) teie veres, mis võib põhjustada tõsiseid meditsiinilisi probleeme, nagu südamehaigus, neeruhaigus, pimedus ja amputeerimine.

2. Mida on vaja teada enne Invokana võtmist

Ärge võtke Invokanat

- kui olete kanaglifloosiini või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne selle ravimi võtmist ja ravi ajal pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kuidas ära hoida organismi vedelikupuudust (dehüdratsiooni);
- kui teil on 1. tüüpi suhkurtõbi (teie keha ei tooda üldse insuliini). Invokanat ei tohi selle seisundi raviks kasutada;
- kui teil esineb kiire kehakaalu langus, iiveldus või oksendamine, kõhuvalu, ülemäärane janu, kiirenenud sügav hingamine, segasus, ebatavaline unisus või väsimus, magusa lõhnaga hingeõhk, magus või metalli maitse suus või uriini või higi lõhna muutused, siis võtke koheselt ühendust arstiga või pöörduge lähimasse haiglasse. Need sümptomid võivad olla diabeetilise ketoatsidoosi tunnusteks – see on seisund, mis võib teil tekkida suhkurtõve korral, kui ketokehade hulk teie uriinis või veres on suurenenud (see on nähtav analüüsides). Risk diabeetilise ketoatsidoosi tekkeks võib olla suurem, kui olete kaua paastunud, tarvitate liigselt alkoholi, teil on tekkinud organismi vedelikupuudus (dehüdratsioon), teie insuliini annuseid on järsult vähendatud või teie organism vajab rohkem insuliini seoses kirurgilise operatsiooni või tõsise haigusega.
- kui teil on diabeetiline ketoatsidoos (suhkurtõve tüsistus suure veresuhkrusisalduse, kiire kaalukaotuse, iivelduse või oksendamise). Invokanat ei tohi selle seisundi raviks kasutada;
- kui teil on rasked neeruprobleemid või kui te saate dialüüsi;
- kui teil on rasked maksaprobleemid;
- kui teil on kunagi olnud raske südamehaigus või kui teil on olnud insult;
- kui te saate vererõhku langetavaid (hüpertensioonivastaseid) ravimeid ja teil on kunagi esinenud madal vererõhk (hüpotensioon). Rohkem teavet saate allpool asuvast lõigust: „Muud ravimid ja Invokana”.

Kui midagi ülaltoodust kehtib teie kohta (või te ei ole selles kindel), pidage enne ravimi võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Neerutalitlus

Enne ravi algust selle ravimiga ja ravi ajal kontrollitakse teie neere veretesti abil.

Uriini glükoosisisaldus

Selle ravimi toimemehhanismi tõttu on selle ravimi võtmise ajal teie uriinist suhkrut (glükoosi) suhtes positiivne.

Lapsed ja noorukid

Invokanat ei soovitata lastele ja alla 18-aastastele noorukitele.

Muud ravimid ja Invokana

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Sest ravim võib mõjutada teiste ravimite toimet. Samuti võivad teised ravimid mõjutada selle ravimi toimet.

Eriti öelge oma arstile, kui te kasutate mõnda allpool nimetatud ravimitest:

- teised diabeedivastased ravimid, kas insuliin või sulfonüüluurea (nagu glimepiriid või glipisiid) – teie arst võib teie annust vähendada, et vältida veresuhkru liigset vähenemist (hüpoglükeemia);
- ravimid, mida kasutatakse vererõhu langetamiseks (antihüpertensiivsed ravimid), sealhulgas diureetikumid (kasutatakse organismist liigse vee eemaldamiseks, nimetatakse ka vee väljaajamise tabletiks), sest need ravimid võivad langetada teie vereõhku eemaldades liigse vee organismist. Liiga suure vedelikukao võimalikud sümptomid on toodud lõigu 4 („Võimalikud kõrvaltoimed”) alguses;

- naistepuna (taimne ravim depressiooni raviks).
- karbamasepiin, fenütoiin või fenobarbitaal (kasutatakse krampide raviks);
- efavirens või ritonaviir (kasutatakse HIV infektsiooni raviks);
- rifampitsiin (antibiootikum, mida kasutatakse tuberkuloosi raviks);
- kolestüramiin (vere kolesteroolisisalduse vähendamiseks mõeldud ravim) (vt lõik 3 „Kuidas Invokanat võtta“);
- digoksiin või digitoksiin (ravim, mida kasutatakse teatud südameprobleemide raviks). Vajalik võib olla digoksiini- või digitoksiinisalduse kontrollimine teie veres, kui seda ravimit võetakse koos Invokanaga;
- dabigatraan (veredeldaja, mis vähendab verehüüvete tekkimise riski).

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist või kasutamise jätkamist nõu oma arsti või apteekriga.

Invokanat ei tohi raseduse ajal võtta. Niipea, kui te saate teada, et olete rase, rääkige oma arstiga, kuidas oleks kõige parem katkestada ravi Invokanaga ja kontrollida oma veresuhkru taset.

Ärge kasutage imetamise ajal Invokanat. Pidage nõu oma arstiga, kas lõpetada selle ravimi võtmine või lõpetada imetamine.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Invokanal ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimisele, jalgrattaga sõitmisele ning seadmete ja masinate käsitlemise võimele. Siiski on teatatud pearinglusest või peapööritusest, mis võib mõjutada teie võimet juhtida autot, sõita jalgrattaga või kasutada masinaid ja seadmeid.

Invokana võtmine koos suhkurtõve ravimitega, mida nimetatakse sulfonüüluureateks (nagu glimepiriid või glipisiid), või insuliiniga võib suurendada hüpoglükeemia (madal veresuhkruisaldus) tekkimise riski. Nähtude hulka kuuluvad hägune nägemine, huulte kipitus, higistamine, kahvatus, meeleolu muutused või ärevus- või segasustunne. See võib mõjutada teie võimet juhtida autot, sõita jalgrattaga ning kasutada tööriistu ja masinaid. Teatage nii kiiresti kui võimalik oma arstile, kui teil tekivad madala veresuhkrutaseme sümptomid.

Invokana sisaldab laktoosi

Kui teie arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate enne ravimi kasutamist pidama nõu oma arstiga.

3. Kuidas Invokanat võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu teie arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju võtta

- Invokana algannus on üks 100 mg tablett ööpäevas. Teie arst otsustab, kas suurendada annust 300 mg-ni.
- Teie arst võib piirata annuse 100 mg-le, kui teil on probleemid neerudega.
- Teie arst määrab teile sobiva annuse.

Selle ravimi võtmine

- Neelake tablett alla tervelt koos poole klaasi veega.
- Te võite tableti võtta koos toiduga või ilma. Parim on võtta tabletti enne esimest söögikorda.
- Proovige seda võtta iga päev samal ajal. See aitab meeles pidada tableti võtmist.
- Kui teie arst on määranud kanaglifloosiini koos mis tahes sapphapete sekvestrandiga (nt kolestüramiin) (ravimitega, mis vähendavad kolesteroolisisaldust), peate te võtma kanaglifloosiini vähemalt 1 tund enne või 4...6 tundi pärast sapphapete sekvestrandide võtmist.

Teie arst võib Invokanat välja kirjutada koos teise veresuhkruisaldust vähendava ravimiga. Pidage meeles, et peate võtma kõiki ravimeid nii, nagu teie arst on teile selgitanud. Siis saavutate oma tervise jaoks parimad tulemused.

Dieet ja füüsiline aktiivsus

Suhkurtõve kontrollimiseks peate jälgima oma arsti, apteekri või meditsiiniõe soovitusi toitumise ja füüsilise aktiivuse suhtes. Eriti kui te järgite diabeetilist kaalukontrolli dieeti, jätkake selle järgimist selle ravimi kasutamise ajal.

Kui te võtate Invokanat rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate seda ravimit rohkem kui ette nähtud, rääkige sellest kohe arstile.

Kui te unustate Invokanat võtta

- Kui te unustate annuse võtta, tehke seda niipea, kui see teile meenub. Aga kui on juba peaaegu järgmise annuse võtmise aeg, jätke unustatud annus vahele.
- Ärge võtke kahekordset annust (kaht annust samal päeval), kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Invokana võtmise

Teie veresuhkruisaldus võib suureneeda, kui lõpetate selle ravimi võtmise. Ärge lõpetage selle ravimi võtmist oma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Lõpetage Invokana võtmine ja teatage niipea kui võimalik arstile, kui märkate mõnda järgmist rasket kõrvaltoimet:

Dehüdratsioon (aeg-ajalt, võib tekkida kuni 1 inimesel 100st)

- liigne vedelikukaotus organismist (dehüdratsioon). See esineb sagedamini eakatel patsientidel (≥ 75 aasta), neeruprobleemidega patsientidel ja vett väljaajavaid tablette (diureetikume) võtvatel patsientidel.

Dehüdratsiooni võimalikud nähud on:

- pearinglus;
- minestamine või pearinglus püsti tõusmisel;
- väga kuiv või kleepuv suu, tugev janu; tugev nõrkus- või väsimustunne;
- uriinikoguse vähenemine või puudumine;
- südame löögisageduse kiirenemine.

Võtke koheselt ühendust arstiga või pöörduge lähimasse haiglasse, kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest:

Diabeetiline ketoatsidoos (harv, võib esineda kuni 1 inimesel 1000st)

Need on diabeetilise ketoatsidoosi tunnused (vt ka lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“)

- ketokehade hulga suurenemine teie uriinis või veres
- kiire kaalulangus
- iiveldus või oksendamine
- kõhuvalu
- ülemäärane janu
- kiirenenud sügav hingamine
- segasus
- ebatavaline unisus või väsimus

- magusa lõhnaga hingeõhk, magus või metalli maitse suus või uriini või higi lõhna muutused.

See seisund võib tekkida sõltumata teie veresuhkru tasemest. Arst võib otsustada, et teie ravi Invokanaga tuleb ajutiselt peatada või lõpetada.

Kui täheldate endal ükskõik millist järgmistest kõrvaltoimetest, võtke kohe ühendust oma arstiga:

Hüpopglükeemia (väga sage, võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10st)

- madal veresuhkruisaldus (hüpopglükeemia) – selle ravimi võtmine koos insuliini või sulfonüüluureaga (nagu glimepiriid või glipisiid).

Hüpopglükeemia võimalikud nähud on:

- nägemise hägustumine;
- huulte kipitus;
- värinad, higistamine, kahvatus;
- meeleolumuutused või ärevustunne või segasus.

Teie arst räägib teile, kuidas ravida hüpopglükeemiat ja mida teha, kui tekivad ülalkirjeldatud nähud.

Muud kõrvaltoimed:

Väga sageli esinevad

- vaginaalne seeninfektsioon.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st)

- peenise või eesnaha lööve või punetus (seeninfektsioon);
- kuseteede infektsioonid;
- muutunud urineerimine (sealhulgas sagedamini või suuremas koguses urineerimine, äkiline vajadus urineerida, vajadus urineerida öösel);
- kõhukinnisus;
- janutunne;
- iiveldus;
- veretestid võivad näidata muutusi vererasva (kolesterooli) tasemes ja punaste vereliblede arvu (hematokrit) suurenemist.

Aeg-ajalt esinevad

- lööve või punane nahk – see võib olla sügelev ja esineda võivad nahapinnast kõrgemad paapulid, immitseda vedelikku või villiline lööve;
- nõgestõbi;
- veretestid võivad näidata muutusi neerutalitluses (kratiniin või urea) või kaaliumisisalduses;
- veretestid võivad näidata vere fosfaadisisalduse suurenemist;
- luumurd;
- neerupuudulikkus (peamiselt organismi liigse vedelikukaotuse tagajärjel).

Teadmata

- raske allergiline reaktsioon (võib hõlmata näo, huulte, suu, keele või kurgu turset, mis võib põhjustada hingamis- või neelamisraskust).

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas,* kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Invokanat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage Invokanat, kui täheldate, et pakend on kahjustatud või näib olevat avatud.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Invokana sisaldab

- Toimeaine on kanaglifloosin.
 - Üks tablett sisaldab kanaglifloosinhemihüdraati, mis vastab kas 100 mg või 300 mg kanaglifloosinile.
- Teised koostisosad on:
 - tableti sisu: kroskarmelloosnaatrium, hüdroksüpropüülselluloos, veevaba laktoos, magneesiumstearaat ja mikrokristalne tselluloos;
 - õhuke polümeerikate: makrogool (3350), polüvinüülalkohol, talk ja titaandioksiid (E171).
100 mg tablett sisaldab ka kollast raudoksiidi (E172).

Kuidas Invokana välja näeb ja pakendi sisu

- Invokana 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on kollased, kapslikujulised, 11 mm pikad, ühel küljel on märgistus „CFZ” ja teisel küljel „100”.
- Invokana 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on valged, kapslikujulised, 17 mm pikad, ühel küljel on märgistus „CFZ” ja teisel küljel „300”.

Invokana on müügil PVC/alumiiniumist perforeeritud üksikannuse blistrites. Pakendid on karbid, mis sisaldavad 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 või 100 x 1 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV/SA
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел: +359 2 489 94 00

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Hammerbakken 19
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Deutschland

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

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Eesti filiaal
Lõõtsa 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

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Nagyenyed u. 8-14
H-Budapest, 1123
Tel: +361 884 2858

Malta

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

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Norge

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

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hżdecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

Hrvatska

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

Ireland

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
United Kingdom
Tel: +44 1494 567 444

Ísland

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

Italia

Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Λεωφόρος Γιάννου Κρασιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

România

Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15,
Clădirea S-Park, corp A2, Etaj 5
013714 București, ROMÂNIA
Tel: +40 212 071 800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Slovenská republika

Johnson & Johnson s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

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

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 7073
SE-192 07 Sollentuna
Tel: +46 8 626 50 00

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1494 567 444

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>.