

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Invokana 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää kanagliflotsiinihemihydraattia määrän, joka vastaa 100 mg:aa kanagliflotsiinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 39,2 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Tabletti on keltainen, kapselinmuotoinen, pituudeltaan noin 11 mm, lääkeaineen heti vapauttava ja kalvopäällysteinen, sen toisella puolella on merkintä ”CFZ” ja vastakkaisella puolella on merkintä ”100”.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Invokana on tarkoitettu vähintään 18 vuoden ikäisten aikuisten tyypin 2 diabeteksen hoitoon veren glukoositasapainon parantamiseen:

#### Monoterapiana

Kun riittävää veren glukoositasapainoa ei saavuteta pelkän ruokavalion ja liikunnan avulla ja metformiini ei sovi potilaalle sen siedettävyyden tai vasta-aiheiden perusteella.

#### Lisälääkkeenä

Lisälääkkeenä muiden veren glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden, insuliini mukaan lukien, kanssa, kun riittävää veren glukoositasapainoa ei saavuteta näiden sekä ruokavalion ja liikunnan avulla (ks. kohdista 4.4, 4.5 ja 5.1 eri lisälääkehoidoista saatavissa olevat tiedot).

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Suosittelun kanagliflotsiinin aloitusannos on 100 mg kerran vuorokaudessa. Jos potilas sietää kanagliflotsiiniannoksen 100 mg kerran vuorokaudessa ja potilaan eGFR on  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tai CrCl on  $\geq 60$  ml/min ja tiukempi veren glukoositasapaino on tarpeen, annos voidaan suurentaa 300 mg:aan kerran vuorokaudessa suun kautta (ks. jäljempänä ja kohta 4.4).

Jos potilas on iältään  $\geq 75$  vuotta, potilaan tiedetään sairastavan sydän- ja verisuonitautia tai jos kanagliflotsiinista hoidon alussa aiheutuva diureesi muutoin aiheuttaa potilaalle riskin, annoksen suurentamisessa on oltava varovainen (ks. kohta 4.4). Jos potilaalla on viitteitä volyymivajeesta, tämä tila suositellaan korjaamaan ennen kanagliflotsiinihoidon aloittamista (ks. kohta 4.4).

Kun kanagliflotsiinitabletteja käytetään lisälääkkeenä insuliinin tai insuliinin erityistä lisäävien lääkkeiden (esim. sulfonyyliurean) kanssa, pienempää insuliinin tai insuliinin erityistä lisäävien lääkkeiden annosta saattaa olla tarpeen harkita hypoglykemiariskin vähentämiseksi (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

#### *Läikkäät ( $\geq 65$ -vuotiaat) potilaat*

Munuaisten toiminta ja vähentyneen nestetilavuuden riski on otettava huomioon (ks. kohta 4.4).

#### *Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Jos potilaan eGFR on  $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 - < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  tai CrCl on  $60 \text{ ml/min} - < 90 \text{ ml/min}$ , annosta ei tarvitse muuttaa.

Kanagliflotsiinihoitoa ei saa aloittaa, jos potilaan eGFR on  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  tai CrCl on  $< 60 \text{ ml/min}$ . Jos potilas sietää kanagliflotsiinihoidon ja eGFR pienenee pitkäksi aikaa alle arvon  $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  tai CrCl  $< 60 \text{ ml/min}$ , kanagliflotsiiniannokseksi on muutettava 100 mg kerran vuorokaudessa tai tämän annostuksen käyttöä on jatkettava. Kanagliflotsiinihoito on lopetettava, jos eGFR on pitkään alle  $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  tai CrCl on pitkään alle  $45 \text{ ml/min}$  (ks. kohdat 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2).

Kanagliflotsiinihoitoa ei saa antaa myöskään, jos potilas sairastaa loppuvaiheen munuaistautia tai jos potilas saa dialyysihoitoa, sillä hoito ei oletettavasti tehoa tälle potilasryhmälle (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### *Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

Kanagliflotsiinihoitoa ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla eikä sitä suositella tälle potilasryhmälle (ks. kohta 5.2).

#### *Pediatriiset potilaat*

Kanagliflotsiinin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### *Antotapa*

Suun kautta.

Invokana otetaan suun kautta kerran vuorokaudessa, mieluiten ennen päivän ensimmäistä ateriaa. Tabletit on nieltävä kokonaisina.

Jos annos unohtuu, potilaan on otettava se heti, kun hän huomaa unohtuksen, mutta samana päivänä ei saa ottaa kahta annosta.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### *Yleistä*

Invokanaa ei ole tutkittu tyyppin 1 diabetesta sairastavilla potilailla eikä sitä siksi suositella tälle potilasryhmälle.

Invokanaa ei saa käyttää diabeettisen ketoasidoosin hoitoon, sillä se ei tehoa tähän tilaan.

### Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Kanagliflotsiinin teho riippuu munuaisten toiminnasta, joten jos potilaalla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, hoidon teho on heikompi, ja jos potilaalla on vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta, hoito ei todennäköisesti tehoa (ks. kohta 4.2).

Jos potilaan eGFR on  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tai CrCl on  $< 60$  ml/min, volyymivajeeseen liittyvien haittavaikutusten (esim. asentohuimauksen, ortostaattisen hypotension, hypotension) esiintyvyyden on raportoitu suurentuneen, etenkin 300 mg:n annoksia käytettäessä. Tällä potilasryhmällä raportoitiin lisäksi enemmän suurentuneeseen kaliumpitoisuuteen liittyviä tapahtumia sekä seerumin kreatiniini- ja veren ureatyypipitoisuuksien huomattavampaa suurenemista (ks. kohta 4.8).

Kanagliflotsiiniannos on siksi rajoitettava 100 mg:aan kerran vuorokaudessa, jos potilaan eGFR on  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tai CrCl on  $< 60$  ml/min, eikä kanagliflotsiinihoitoa saa antaa, jos potilaan eGFR on  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tai CrCl on  $< 45$  ml/min (ks. kohta 4.2). Kanagliflotsiinia ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tai CrCl  $< 30$  ml/min) sairastavilla tai loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla.

Munuaisten toimintaa suositellaan seuraamaan seuraavasti:

- ennen kanagliflotsiinihoidon aloittamista ja sen jälkeen vähintään vuosittain (ks. kohdat 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2)
- ennen samanaikaisesti käytettävien munuaisten toimintaa mahdollisesti heikentävien lääkkeiden käytön aloittamista ja säännöllisesti sen jälkeen
- jos munuaisten toiminta vastaa suunnilleen keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa, vähintään 2–4 kertaa vuodessa. Jos munuaisten toiminta heikkenee pitkäaikaisesti alle arvojen eGFR  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tai CrCl  $< 45$  ml/min, kanagliflotsiinihoito on lopetettava.

### Potilaat, joilla on volyymivajeeseen liittyvien haittavaikutusten riski

Kanagliflotsiini indusoi vaikutusmekanisminsa vuoksi osmoottista diureesia lisäämällä glukoosin erittymistä virtsaan, mikä saattaa pienentää suonensisäistä tilavuutta ja alentaa verenpainetta (ks. kohta 5.1). Volyymivajeeseen liittyvien haittavaikutusten (esim. asentohuimauksen, ortostaattisen hypotension tai hypotension) lisääntymistä esiintyi kanagliflotsiinilla tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa yleisemmin 300 mg:n annoksen yhteydessä ja niitä esiintyi yleisimmin kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana (ks. kohta 4.8).

Hoidossa on oltava varovainen, jos kanagliflotsiinin aiheuttama verenpaineen aleneminen voi aiheuttaa potilaalle riskin, esim. jos potilaan tiedetään sairastavan sydän- ja verisuonisairautta, potilaan eGFR on  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, potilas käyttää verenpainelääkkeitä ja hänellä on aiemmin ollut matala verenpaine, potilas käyttää diureetteja tai on iäkäs ( $\geq 65$ -vuotias) (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Volyyimivajeen vuoksi keskimäärin hieman pienentyneitä eGFR-arvoja todettiin 6 ensimmäisen kanagliflotsiinihoitoviikon aikana. Suonensisäisen tilavuuden edellä kuvattua huomattavammalle pienenemiselle alttiilla potilailla on havaittu toisinaan huomattavampaa eGFR-arvon pienenemistä ( $> 30\%$ ), joka korjaantui myöhemmin ja jonka vuoksi kanagliflotsiinihoito oli harvinaisissa tapauksissa keskeytettävä (ks. kohta 4.8).

Potilaita on kehotettava ilmoittamaan volyymivajeeseen liittyvistä oireista. Kanagliflotsiinia ei suositella potilaille, jotka käyttävät loop-diureetteja (ks. kohta 4.5) tai joilla on volyymivaje esim. akuutin sairauden (kuten maha-suolikanavan sairauden) seurauksena.

Jos kanagliflotsiinihoitoa saavalla potilaalla on samanaikaisesti muita vähentyneeseen nestetilavuuteen johtavia tiloja (esim. ruoansulatuselimistön sairaus), nestetilavuutta ja seerumin elektrolyyttejä suositellaan seuraamaan tarkoin (esim. lääkärintutkimus, verenpainemittaus, laboratoriotestit, munuaisten toimintakokeet mukaan lukien). Kanagliflotsiinihoidon keskeyttämistä tilapäisesti voidaan

harkita, jos potilaan nestetilavuus pienenee kanagliflotsiinihoidon aikana, kunnes tila on saatu korjatuksi. Jos hoito keskeytetään, glukoosipitoisuuden tiheää seuranta on harkittava.

### Diabeettinen ketoasidoosi

SGLT2:n estäjillä, kanagliflotsiini mukaan lukien, hoitoa saaneilla potilailla on kliinisissä tutkimuksissa ja valmistajien markkinoille tulon jälkeen raportoitu harvinaisina tapauksina diabeettista ketoasidoosia. Osa tapauksista on ollut hengenvaarallisia. Tilan ilmenemismuoto on ollut monissa tapauksissa epätyypillinen, sillä verensokeripitoisuudet ovat olleet vain kohtalaisesti suureneet, alle 14 mmol/l (250 mg/dl). Ei tiedetä, onko diabeettinen ketoasidoosi todennäköisempi suurempien kanagliflotsiiniannosten yhteydessä.

Diabeettisen ketoasidoosin riski pitää ottaa huomioon, jos potilaalla on epäspesifisiä oireita, kuten pahoinvointia, oksentelua, ruokahaluttomuutta, vatsakipua, voimakasta janoa, hengitysvaikeuksia, sekavuutta, epätavallista uupumusta tai uneliaisuutta. Jos tällaisia oireita ilmaantuu, potilas pitää tutkia heti ketoasidoosin selvittämiseksi verensokeripitoisuudesta riippumatta.

Jos potilaalla epäillään tai todetaan diabeettinen ketoasidoosi, kanagliflotsiinihoito pitää heti lopettaa.

Jos potilas joutuu sairaalahoitoon suuren leikkauksen tai vakavan akuutin sairauden vuoksi, hoito pitää keskeyttää. Kanagliflotsiinihoidon voi kummassakin tapauksessa aloittaa uudelleen, kun potilaan tila on saatu vakaaksi.

Potilaalta pitää selvittää ennen kanagliflotsiinihoidon aloittamista ketoasidoosille mahdollisesti altistavat aiemmat tekijät.

Potilaalla saattaa olla tavanomaista suurempi ketoasidoosin riski, jos potilaalla on pieni beetasolujen toimintareservi (esim. aikuisen piilevä autoimmuunidiabetes (LADA), tyypin 2 diabetesta sairastavat potilaat, joilla on pieni C-peptidipitoisuus, tai haimatulehdusta aiemmin sairastaneet potilaat), potilaalla on ruoan saantia rajoittava sairaus tai vaikea elimistön nestevajaus, potilaan insuliiniannosta on pienennetty tai potilaalla on lisääntynyt insuliinintarve akuutin sairauden, leikkauksen tai alkoholin väärinkäytön vuoksi. SGLT2:n estäjien käytössä näiden potilasryhmien hoitoon pitää olla varovainen.

SGLT2:n estäjähoidon aloittamista uudelleen ei suositella, jos potilaalla on aiemmin ollut diabeettinen ketoasidoosi SGLT2:n estäjähoidon aikana, paitsi jos tunnustetaan jokin toinen diabeettista ketoasidoosia selvästi edistävä tekijä ja se on hävinnyt.

Kanagliflotsiinin turvallisuutta ja tehoa tyypin 1 diabetesta sairastavien potilaiden hoidossa ei ole varmistettu, joten kanagliflotsiinia ei saa käyttää tyypin 1 diabetesta sairastavien potilaiden hoitoon. Kliinisistä tutkimuksista saadut suppeat tiedot viittaavat siihen, että diabeettista ketoasidoosia esiintyy säännöllisesti SGLT2:n estäjillä hoitoa saavilla tyypin 1 diabetesta sairastavilla potilailla.

### Kohonnut hematokriitti

Kanagliflotsiinihoidon yhteydessä on havaittu kohonneita hematokriittiarvoja (ks. kohta 4.8), joten potilaan hoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos hematokriitti on jo ennestään koholla.

### Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat) potilaat

Iäkkäillä potilailla saattaa olla suurempi vähentyneen nestetilavuuden riski ja he käyttävät todennäköisemmin diureetteja ja heidän munuaistensa toiminta on todennäköisemmin heikentynyt. Jos potilas on ≥ 75-vuotias, volyymivajeeseen liittyvien haittavaikutusten (esim. asentoahuimauksen, ortostaattisen hypotension, hypotension) esiintyvyyden on raportoitu olevan suurempi. Tällä potilasryhmällä raportoitiin lisäksi huomattavammin pienentyneitä eGFR-arvoja (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

## Sukupuolielinten sieni-infektiot

Kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin natrium–glukoosikuljetusjärjestelmä 2:n (SGLT2) estomekanismiin liittyvää lisääntynyttä glukoosin erittymistä virtsaan, ulkosynnyttinten kandidiaasia naisilla sekä balaniittia ja balanopostiittia miehillä (ks. kohta 4.8). Jos mies- ja naispotilaalla oli aiemmin ollut sukupuolielinten sieni-infektioita, infektion kehittyminen oli todennäköisempää. Balaniittia ja balanopostiittia esiintyi pääasiassa ympärileikkaamattomilla miespotilailla. Fimoosia raportoitiin harvinaisina tapauksina, ja joissakin tapauksissa tehtiin ympärileikkaus. Suurin osa sukupuolielinten sieni-infektioista hoidettiin paikallisesti käytettävillä sienilääkkeillä, joko resepti- tai itsehoitovalmisteilla, ja Invokana-hoitoa jatkettiin tänä aikana.

## Sydämen vajaatoiminta

New York Heart Association (NYHA) -luokan III potilaista on vähän kokemusta eikä kanagliflotsiinilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista ole saatu kokemusta NYHA-luokan IV potilaista.

## Virtsan laboratoriotutkimukset

Kanagliflotsiinihoitoa saavien potilaiden virtsan glukoosikoe saattaa olla positiivinen valmisteeseen vaikutusmekanismin vuoksi.

## Laktoosi-intoleranssi

Tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

#### Diureetit

Kanagliflotsiini saattaa voimistaa diureettien vaikutusta ja lisätä elimistön kuivumisen ja hypotension riskiä (ks. kohta 4.4).

#### Insuliini ja insuliinin eritystä lisäävät lääkkeet

Insuliini ja insuliinin eritystä lisäävät lääkkeet, kuten sulfonyyliureat, voivat aiheuttaa hypoglykemiaa. Insuliinin tai insuliinin eritystä lisäävän lääkkeen annosta saattaa olla siksi tarpeen pienentää hypoglykemiariskin pienentämiseksi, jos näitä käytetään yhdistelmänä kanagliflotsiinin kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

#### Muiden lääkevalmisteiden vaikutus kanagliflotsiiniin

Kanagliflotsiini metaboloituu pääasiassa UDP-glukuronyylitransferaasi 1A9- (UGT1A9) ja 2B4- (UGT2B4) -välitteisen glukuronidikonjugaation välityksellä. Kanagliflotsiinin kuljettajaproteiineja ovat P-glykoproteiini (P-gp) ja rintasyövän resistenssiproteiini (BCRP).

Entsyymien induktorit (esim. mäkikuisma [*Hypericum perforatum*], rifampisiini, barbituraatit, fenytoiini, karbamatsipiini, ritonaviiri, efavirentsi) saattavat pienentää kanagliflotsiinaltistusta. Kun kanagliflotsiinia annettiin yhdessä rifampisiinin (monien aktiivisten kuljettajien ja lääkkeitä metaboloivien entsyymien induktorin) kanssa, kanagliflotsiinin systeemisen altistuksen (AUC) havaittiin vähentyneen 51 % ja huippupitoisuuden ( $C_{max}$ ) pienentyneen 28 %. Kanagliflotsiinaltistuksen tällainen pieneminen saattaa heikentää sen tehoa.

Jos näiden UGT-entsyymien ja kuljettajaproteiinien yhdistelmäinduktoreja joudutaan antamaan samanaikaisesti kanagliflotsiinihoidon aikana, veren glukoositasapainoa on seurattava sen

arvioimiseksi, onko vaste kanagliflotsiinille riittävä. Jos näiden UGT-entsyymien indusoijaa on välttämätöntä käyttää samaan aikaan kanagliflotsiinin kanssa, annoksen suurentamista 300 mg:aan kerran vuorokaudessa saattaa olla syytä harkita, jos potilas parhaillaan sietää kanagliflotsiiniannoksen 100 mg kerran vuorokaudessa, potilaan eGFR on  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tai CrCl on  $\geq 60$  ml/min ja tiukempi veren glukoosipitoisuuden kontrolli on tarpeen. Jos kanagliflotsiinia 100 mg:n annoksina käyttävän potilaan eGFR on  $45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> –  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tai CrCl on  $45$  ml/min –  $< 60$  ml/min, ja potilas käyttää samaan aikaan UGT-entsyymien indusoijaa ja tiukempi veren glukoosipitoisuuden kontrolli on tarpeen, muiden glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden käyttöä on harkittava (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Kolestyramiini saattaa pienentää kanagliflotsiiniaktiivisuutta. Kanagliflotsiinin saa ottaa viimeistään 1 tuntia ennen sappihappoja sitovan lääkeaineen ottamista tai aikaisintaan 4–6 tuntia sen ottamisen jälkeen, jotta mahdolliset vaikutukset niiden imeytymiseen voidaan minimoida.

Yhteisvaikutustutkimukset viittaavat siihen, että metformiini, hydroklooritiatsidi, ehkäisytabletit (etinyyliestradioli ja levonorgestreeli), siklosporiini ja/tai probenesidi eivät muuta kanagliflotsiinin farmakokinetiikkaa.

#### Kanagliflotsiinin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

**Digoksiini:** Kun kanagliflotsiinia 300 mg kerran vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan ja digoksiinikerta-annos 0,5 mg ja sen jälkeen digoksiiniannoksia 0,25 mg vuorokaudessa 6 vuorokauden ajan käytettiin yhdistelmänä, digoksiinin AUC-arvo suureni 20 % ja C<sub>max</sub>-arvo suureni 36 % todennäköisesti P-gp:n estymisen seurauksena. Kanagliflotsiinin on havaittu estävän P-gp:tä *in vitro*. Jos potilas käyttää digoksiinia tai muita sydänglykosideja (esim. digitoksiinia), potilasta on seurattava asianmukaisesti.

**Dabigatraani:** Kanagliflotsiinin (heikko P-gp:n estäjä) samanaikaisen käytön vaikutusta dabigatraanieteksilätiin (P-gp:n substraatti) ei ole tutkittu. Koska kanagliflotsiini saattaa suurentaa dabigatraanipitoisuuksia, potilasta on seurattava (tarkkailtava verenvuodon tai anemian oireita) dabigatraanin ja kanagliflotsiinin käytössä yhdistelmänä.

**Simvastatiini:** Kanagliflotsiiniannosten 300 mg kerran vuorokaudessa 6 vuorokauden ajan käyttö yhdistelmänä simvastatiinin (CYP3A4:n substraatti) 40 mg:n kerta-annoksen kanssa johti simvastatiinin AUC-arvon suurenemiseen 12 % ja C<sub>max</sub>-arvon suurenemiseen 9 % sekä simvastatiinihapon AUC-arvon suurenemiseen 18 % ja C<sub>max</sub>-arvon suurenemiseen 26 %. Simvastatiini- ja simvastatiinihappoaltistuksen suurenemisen ei katsota olevan kliinisesti oleellista.

Kanagliflotsiinin BCRP-proteiinia suolistossa estävää vaikutusta ei voida sulkea pois, joten altistus BCRP:n kuljettamille lääkevalmisteille, esim. tietyille statiineille, kuten rosuvastatiinille, ja joillekin syöpälääkevalmisteille, saattaa siksi lisääntyä.

Kanagliflotsiinilla ei yhteisvaikutustutkimuksissa ollut vakaassa tilassa kliinisesti oleellisia vaikutuksia metformiinin, ehkäisytablettien (etinyyliestradiolin ja levonorgestreelin), glibenklamidin, parasetamolin, hydroklooritiatsidin eikä varfariinin farmakokinetiikkaan.

#### Lääkkeistä aiheutuvat häiriöt laboratoriokokeissa

##### 1,5-AG-määrittäminen

Invokanasta aiheutuva lisääntynyt glukoosin erittyminen virtsaan voi pienentää 1,5-anhydroglusitolin (1,5-AG) pitoisuutta virheellisesti, minkä vuoksi 1,5-AG-määrittäminen glukoositasapainon arvioimiseksi on epäluotettava. 1,5-AG-määrittäystä ei siksi pidä käyttää kanagliflotsiinihoitoa saavien potilaiden glukoositasapainon arvioimiseen. Lisätietojen saamiseksi saattaa olla tarpeen ottaa yhteyttä 1,5-AG-testin valmistajaan.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja kanagliflotsiinien käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Kanagliflotsiinia ei saa käyttää raskauden aikana. Kun raskaus todetaan, kanagliflotsiinihoito on lopetettava.

### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö kanagliflotsiini ja/tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet kanagliflotsiinien/metaboliittien erittyvän rintamaitoon samoin kuin farmakologisesti välittyviä vaikutuksia imetettäviin jälkeläisiin ja kanagliflotsiinille altistuneisiin nuoriin rottiiin (ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Kanagliflotsiinia ei saa käyttää imetyksen aikana.

### Hedelmällisyys

Kanagliflotsiinien vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Eläinkokeissa ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kanagliflotsiinilla ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaalle on kuitenkin kerrottava hypoglykemian riskistä käytettäessä kanagliflotsiinia lisälääkkeenä insuliinin tai insuliinin erityistä lisäävien lääkkeiden kanssa sekä volyymivajeeseen liittyvien haittavaikutusten, kuten asentohuimauksen, lisääntyneestä riskistä (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.8).

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kanagliflotsiinien turvallisuutta selvitettiin 10 285 tyypin 2 diabetesta sairastavalla potilaalla, joista 3 139 sai kanagliflotsiinia 100 mg:n annoksina ja 3 506 sai kanagliflotsiinia 300 mg:n annoksina yhdeksässä kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa, vaiheen 3 kliinisessä tutkimuksessa.

Turvallisuuden ja siedettävyyden ensisijainen arvio tehtiin neljän 26 viikkoa kestäneen lumekontrolloidun kliinisen tutkimuksen (monoterapiana sekä lisälääkkeenä metformiinin, metformiinin ja sulfonyyliurean sekä metformiinin ja pioglitatsonin kanssa) yhdistetyssä analyysissä (n = 2 313). Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat hypoglykemia yhdistelmähoidossa insuliinin tai sulfonyyliurean kanssa, ulkosynnytinten kandidiaasi, virtsatieinfektio ja polyuria tai pollakisuria (eli tiheä virtsaamistarve). Hoidon lopettamiseen  $\geq 0,5$  %:lla kaikista kanagliflotsiinihoitoa näissä tutkimuksissa saaneista potilaista johtaneita haittavaikutuksia olivat ulkosynnytinten kandidiaasi (0,7 %:lla naispotilaista) sekä balaniitti tai balanopostiitti (0,5 %:lla miespotilaista). Koko kanagliflotsiinihoito-ohjelman tiedoista (lumelääkkeellä ja aktiivisella aineella kontrolloidusta tutkimuksista) tehtiin raportoitujen haittavaikutusten arvioimiseksi lisäksi turvallisuusanalyysit (pitkäaikaistiedot mukaan lukien), jotta haittavaikutukset voitiin tunnistaa (ks. taulukko 1) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

### Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 esitetyt haittavaikutustiedot perustuvat edellä kuvattujen neljän 26 viikkoa kestäneen lumelääkekontrolloidun tutkimuksen (n = 2 313) yhdistettyyn analyysiin. Tässä taulukossa on mukana myös kanagliflotsiinien markkinoille tulon jälkeisessä käytössä maailmanlaajuisesti raportoidut



haittavaikutukset. Haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa esiintymistiheyden ja elinjärjestelmän mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

**Taulukko 1. Haittavaikutukset lumekontrolloiduissa tutkimuksissa<sup>a</sup> ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen**

<b>Elinjärjestelmä</b> Esiintyvyys	<b>Haittavaikutus</b>
<b><i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</i></b>	
hyvin yleinen	Hypoglykemia yhdistelmähoidossa insuliinin tai sulfonyyliurean kanssa
melko harvinainen	Elimistön kuivuminen*
harvinainen	Diabeettinen ketoasidoosi**
<b><i>Hermosto</i></b>	
melko harvinainen	Asentohuimaus*, synkopee*
<b><i>Verisuonisto</i></b>	
melko harvinainen	Hypotensio*, ortostaattinen hypotensio*
<b><i>Ruoansulatuselimistö</i></b>	
yleinen	Ummetus, jano <sup>b</sup> , pahoinvointi
<b><i>Iho ja ihonalainen kudος</i></b>	
melko harvinainen	Ihottuma <sup>c</sup> , nokkosihottuma
tuntematon	Angioedeema <sup>d</sup>
<b><i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i></b>	
melko harvinainen	Luunmurtumat <sup>e</sup>
<b><i>Munuaiset ja virtsatiet</i></b>	
yleinen	Polyuria tai pollakisuria <sup>f</sup> , virtsatieinfektio (valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu pyelonefriittiä ja urosepsistä)
melko harvinainen	Munuaisten vajaatoiminta (lähinnä volyymivajeen yhteydessä)
<b><i>Sukupuolielimet ja rinnat</i></b>	
hyvin yleinen	Ulkosynnytinten kandidiaasi **· <sup>g</sup>
yleinen	Balaniitti tai balanopostiitti **· <sup>h</sup>
<b><i>Tutkimukset</i></b>	
yleinen	Dyslipidemia <sup>1</sup> , suurentunut hematokriitti**· <sup>j</sup>
melko harvinainen	Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus**· <sup>k</sup> , suurentunut veren ureapitoisuus **· <sup>l</sup> , suurentunut veren kaliumpitoisuus**· <sup>m</sup> , suurentunut veren fosfaattipitoisuus <sup>n</sup>

- 
- \* Liittyy volyymivajeeseen, ks. kohta 4.4.
- \*\* Ks. kohta 4.4.
- a Yksittäisten pivotaalitutkimusten (sisältää keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, iäkkäämmillä potilailla [ $\geq 55$ -vuotiaista  $\leq 80$ -vuotiaisiin], suurentuneen kardiovaskulaarisen riskin potilailla tehdyt tutkimukset) turvallisuustietoprofiilit olivat yleensä yhdenmukaiset tässä taulukossa esitettyjen todettujen haittavaikutusten kanssa.
- b Jano sisältää termit jano, suun kuivuminen ja polydipsia.
- c Ihottuma sisältää termit erytematoottinen ihottuma, yleistynyt ihottuma, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, kutiseva ihottuma ja rakkulainen ihottuma.
- d Perustuu kanagliflotsiinin markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen.
- e Luunmurtumia raportoitiin 0,7 %:lla 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneista ja 0,6 %:lla 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneista potilaista verrattuna 0,3 %:iin lumehoitoa saaneista. Ks. lisätietoja kohdasta Luunmurtumat
- f Polyuria tai pollakisuria sisältää termit polyuria, pollakisuria, virtsaamispakko, nykturia ja lisääntynyt virtsaneritys.
- g Ulkosyntyinten kandidiaasi sisältää termit ulkosyntyinten kandidiaasi, ulkosyntyinten sieni-infektio, vulvovaginiitti, emätininfektio, vulviitti ja sukupuolielinten sieni-infektio.
- h Balaniitti tai balanopostiitti sisältää termit balaniitti, balanopostiitti, *Candida*-peräinen balaniitti ja sukupuolielinten sieni-infektio.
- i Prosentuaalinen keskimuutos lähtötilanteesta 100 mg:n kanagliflotsiiniannosten ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannosten käytössä lumelääkkeeseen verrattuna: kokonaiskolesterolipitoisuus 3,4 % ja 5,2 % *versus* 0,9 %; HDL-kolesterolipitoisuus 9,4 % ja 10,3 % *versus* 4,0 %; LDL-kolesterolipitoisuus 5,7 % ja 9,3 % *versus* 1,3 %; non-HDL-kolesterolipitoisuus 2,2 % ja 4,4 % *versus* 0,7 %; triglyseridipitoisuus 2,4 % ja 0,0 % *versus* 7,6 %.
- j Hematokriitin keskimuutos lähtötilanteesta oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 2,4 % ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 2,5 % verrattuna 0,0 % lumelääkkeen käytössä.
- k Kreatiniinipitoisuuden prosentuaalinen keskimuutos lähtötilanteesta oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 2,8 % ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 4,0 % verrattuna 1,5 %:iin lumelääkkeen käytössä.
- l Veren ureatyypipitoisuuden prosentuaalinen keskimuutos lähtötilanteesta oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 17,1 % ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 18,0 % verrattuna 2,7 %:iin lumelääkkeen käytössä.
- m Veren kaliumpitoisuuden prosentuaalinen keskimuutos lähtötilanteesta oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 0,5 % ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 1,0 % verrattuna 0,6 %:iin lumelääkkeen käytössä.
- n Seerumin fosfaattipitoisuuden prosentuaalinen keskimuutos lähtötilanteesta oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 3,6 % ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 5,1 % verrattuna 1,5 %:iin lumelääkkeen käytössä.

## Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset

### Volyyimivajeeseen liittyvät haittavaikutukset

Kaikkien volyymivajeeseen liittyneiden haittavaikutusten (esim. asentohuimauksen, ortostaattisen hypotension, hypotension, elimistön kuivumisen ja synkopeen) ilmaantuvuus neljän 26 viikkoa kestäneen lumekontrolloidun tutkimuksen yhdistetyssä analyysissä oli 1,2 % kanagliflotsiinia 100 mg:n annoksina saaneilla potilailla, 1,3 % kanagliflotsiinia 300 mg:n annoksina saaneilla potilailla ja 1,1 % lumelääkettä saaneilla potilailla. Kahdessa aktiivisella aineella kontrolloidussa tutkimuksessa ilmaantuvuus oli kanagliflotsiinihoidon yhteydessä samankaltainen kuin vertailuvalmisteita käytettäessä.

Erityisessä kardiovaskulaaritutkimuksessa, jossa potilaat olivat yleensä iäkkäämpiä ja heillä oli useammin diabeteksen komplikaatioita, volyymivajeeseen liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuus oli 2,8 % 100 mg:n kanagliflotsiiniannosten yhteydessä, 4,6 % 300 mg:n kanagliflotsiiniannosten yhteydessä ja 1,9 % lumelääkkeen yhteydessä.

Näiden haittavaikutusten riskitekijöiden tutkimiseksi tehtiin kahdeksaan kontrolloituun vaiheen 3 tutkimukseen osallistuneiden potilaiden laajempi yhdistetty analyysi (N = 9 439), jossa oli mukana kanagliflotsiinin kumpikin annostus. Tässä yhdistetyssä analyysissä potilailla, jotka käyttivät loop-diureetteja, lähtötilanteen eGFR oli  $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 - < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  tai ikä oli  $\geq 75$  vuotta, oli yleensä suurempi näiden haittavaikutusten ilmaantuvuus. Loop-diureetteja käyttäneillä potilailla ilmaantuvuus oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannosten yhteydessä 3,2 %, 300 mg:n kanagliflotsiiniannosten yhteydessä 8,8 % ja verrokkiryhmässä 4,7 %. Jos potilaan eGFR oli lähtötilanteessa  $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 - < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , ilmaantuvuus oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannosten yhteydessä 4,8 %, 300 mg:n kanagliflotsiiniannosten yhteydessä 8,1 % ja verrokkiryhmässä 2,6 %. Jos potilaan ikä oli  $\geq 75$  vuotta, ilmaantuvuus oli 100 mg:n

kanagliflotsiiniannosten yhteydessä 4,9 %, 300 mg:n kanagliflotsiiniannosten yhteydessä 8,7 % ja verrokkiryhmässä 2,6 % (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Erityisessä kardiovaskulaaritutkimuksessa ja laajemmassa yhdistetyssä analyysissä volyyminvajeeseen liittyneiden haittavaikutusten ja siihen liittyneiden vakavien haittavaikutusten vuoksi hoidon keskeyttäneiden määrä ei ollut kanagliflotsiinihoidon yhteydessä suurempi.

#### Hypoglykemia lisälääkehoidossa insuliinin tai insuliinin erityistä lisäävien lääkkeiden kanssa

Hypoglykemian esiintyvyys oli kummassakin hoitoryhmässä, lumelääke mukaan lukien, vähäistä (noin 4 %) käytettäessä kanagliflotsiinia monoterapiana tai lisälääkkeenä metformiinin kanssa. Kun kanagliflotsiini lisättiin insuliinihoitoon, hypoglykemiaa havaittiin 49,3 %:lla 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneista potilaista, 48,2 %:lla 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneista ja 36,8 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista, ja vaikea-asteista hypoglykemiaa esiintyi 1,8 %:lla 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneista potilaista, 2,7 %:lla 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneista ja 2,5 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Kun kanagliflotsiini lisättiin sulfonyyliureahoitoon, hypoglykemiaa havaittiin 4,1 %:lla 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneista potilaista, 12,5 %:lla 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneista ja 5,8 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

#### Sukupuolielinten sieni-infektiot

Ulkosynnytinten kandidiaasia (vulvovaginiitti ja ulkosynnytinten sieni-infektio mukaan lukien) raportoitiin 10,4 %:lla 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneista naispotilaista ja 11,4 %:lla 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneista naispotilaista verrattuna 3,2 %:iin lumelääkettä saaneista naispotilaista. Ulkosynnytinten kandidiaasia raportoitiin useimmiten neljän ensimmäisen kanagliflotsiinihoitokuukauden aikana. 2,3 %:lla kanagliflotsiinihoitoa saaneista naispotilaista esiintyi useampi kuin yksi infektio. Kaikkiaan 0,7 % naispotilaista keskeytti kanagliflotsiinihoidon ulkosynnytinten kandidiaasin vuoksi (ks. kohta 4.4).

*Candida*-peräistä balaniittia tai balanopostiittia raportoitiin 4,2 %:lla 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneista miespotilaista ja 3,7 %:lla 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneista miespotilaista verrattuna 0,6 %:iin lumelääkettä saaneista miespotilaista. 0,9 %:lla kanagliflotsiinihoitoa saaneista miespotilaista esiintyi useampi kuin yksi infektio. Kaikkiaan 0,5 % miespotilaista keskeytti kanagliflotsiinihoidon *Candida*-peräisen balaniitin tai balanopostiitin vuoksi. Fimoosia raportoitiin harvinaisina tapauksina, ja joissakin tapauksissa tehtiin ympärileikkaus (ks. kohta 4.4).

#### Virtsatieinfektiot

Virtsatieinfektioita raportoitiin yleisemmin 100 mg:n ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannosten yhteydessä (5,9 % vs. 4,3 %) verrattuna 4,0 %:iin lumelääkkeen yhteydessä. Infektiot olivat useimmiten lieviä tai keskivaikeita eikä vakavien haittavaikutusten esiintyvyys suurentunut. Tavanomainen hoito tehoi tutkittavan jatkaessa kanagliflotsiinihoitoa.

#### Luunmurtumat

Kardiovaskulaaritutkimuksessa 4 327 potilaalla, joilla tiedettiin olevan sydän- ja verisuonitauti tai sen suuri riski, luunmurtumien ilmaantuvuus oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneilla 1,6 per 100 potilasvuotta, 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneilla 1,6 per 100 potilasvuotta ja lumehoitoa saaneilla 1,1 per 100 potilasvuotta. Epäsuhta murtumissa todettiin hoidon alussa ensimmäisten 26 hoitoviikon aikana. Muissa kanagliflotsiinitutkimuksissa tyyppin 2 diabetesta sairastavilla potilailla, jotka muodostivat noin 5 800 potilaan yleisen diabetespotilasjoukon, luunmurtumariskissä ei havaittu eroja verrokkeihin verrattuna. Kanagliflotsiini ei vaikuttanut 104 viikon hoidon jälkeen haitallisesti luuntiheyteen.

#### Erityispotilasryhmät

##### Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat) potilaat

Iäkkäiden potilaiden turvallisuusprofiili oli kahdeksan lumekontrolloidun ja aktiivisella aineella kontrolloidun tutkimuksen yhdistetyssä analyysissä yleensä yhdenmukainen nuorempien potilaiden

turvallisuusprofiilin kanssa. Volyyminvajeeseen liittyvien haittavaikutusten (kuten asentohuimauksen, ortostaattisen hypotension, hypotension) ilmaantuvuus oli  $\geq 75$ -vuotiailla suurempi, kun ilmaantuvuus oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneilla 4,9 %, 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneilla 8,7 % ja vertailuryhmässä 2,6 %. 100 mg:n ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla raportoitiin eGFR-arvon pienenemistä (-3,6 % ja -5,2 %) verrattuna vertailuryhmään (-3,0 %) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tai CrCl < 60 ml/min)

Jos potilaan lähtötilanteen eGFR oli < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tai CrCl < 60 ml/min, volyyminvajeeseen liittyvien haittavaikutusten (esim. asentohuimauksen, ortostaattisen hypotension, hypotension) ilmaantuvuus oli suurempi, sillä ilmaantuvuus oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneessa ryhmässä 4,7 %, 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneessa ryhmässä 8,1 % ja lumeryhmässä 1,5 % (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla oli suurempi suurentuneiden seerumin kaliumpitoisuuksien kokonaisilmaantuvuus, kun ilmaantuvuus oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneessa ryhmässä 7,5 %, 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneessa ryhmässä 12,3 % ja lumeryhmässä 8,1 %. Pitoisuuksien suureneminen oli yleensä ohimenevää eikä vaatinut erityistä hoitoa.

Seerumin kreatiniinipitoisuuden suurenemista 10–11 % ja veren ureatyypipitoisuuden suurenemista noin 12 % havaittiin kummassakin kanagliflotsiiniannosryhmässä. Niiden potilaiden osuus, joiden eGFR-arvo pieneni enemmän (> 30 %) milloin tahansa hoidon aikana, oli 9,3 % 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneista potilaista, 12,2 % 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneista ja 4,9 % lumelääkettä saaneista potilaista. Tällaista pitoisuuden pienenemistä esiintyi tutkimuksen päätetapahtuman yhteydessä 3,0 %:lla 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneessa hoitoryhmässä, 4,0 %:lla 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneessa hoitoryhmässä ja 3,3 %:lla lumelääkeryhmässä (ks. kohta 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Terveille tutkittaville annetut enimmillään 1600 mg:n kanagliflotsiiniannokset ja tyyppin 2 diabetesta sairastaville potilaille 12 viikon ajan annetut 300 mg:n kanagliflotsiiniannokset kaksi kertaa vuorokaudessa siedettiin yleensä hyvin.

#### Hoito

Yliannoksen yhteydessä kannattaa ryhtyä tavanomaisiin elintoimintoja tukeviin toimenpiteisiin eli poistaa imeytymätön lääkeaine maha-suolikanavasta, seurata potilasta kliinisesti ja aloittaa tarvittaessa kliiniset hoitotoimenpiteet. Kanagliflotsiini poistui elimistöstä 4 tunnin kestoisessa hemodialyysihoidossa vain hyvin vähäisessä määrin. Kanagliflotsiini ei oletettavasti ole dialysoitavissa peritoneaaldialyysillä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, muut veren glukoosipitoisuutta pienentävät lääkkeet, lukuun ottamatta insuliineja. ATC-koodi: A10BX11.

## Vaikutusmekanismi

Proksimaalisissa munuaistubuluksissa ilmentyvä SGLT2-kuljettajaproteiini vastaa pääasiallisesti suodattuneen glukoosin takaisinimeytymisestä tubulusontelosta. Glukoosin takaisinimeytymisen munuaisissa on osoitettu olevan lisääntynyt diabetespotilailla, mikä saattaa edistää pitkäkestoisesti kohonneiden veren glukoosipitoisuuksien esiintymistä. Kanagliflotsiini on suun kautta otettuna aktiivinen SGLT2:n estäjä. Kanagliflotsiini vähentää SGLT2:ta estämällä suodattuneen glukoosin imeytymistä takaisin ja alentaa munuaisen kynnyсарvoa glukoosille ( $RT_G$ ) ja lisää siten glukoosin erittymistä virtsaan, mikä pienentää tämän insuliinista riippuvaisen mekanismin avulla tyypin 2 diabetesta sairastavien potilaiden suurentunutta glukoosipitoisuutta plasmassa. SGLT2:n estymisen seurauksena lisääntynyt glukoosin erittyminen virtsaan johtaa osmoottiseen diureesiin, jolloin diureettinen vaikutus johtaa systolisen verenpaineen alenemiseen. Glukoosin lisääntynyt erittyminen virtsaan johtaa kalorien kulutukseen ja siten painon laskuun, mikä on osoitettu tutkimuksissa tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla.

Kanagliflotsiinin glukoosin erittymistä virtsaan lisäävä ja siten plasman glukoosipitoisuutta suoraan pienentävä vaikutus on riippumaton insuliinista. Kanagliflotsiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaittiin homeostaasimallilla toteutetussa arvioissa beetasolujen toiminnan (HOMA-beetasolujen) parantuneen ja insuliinin erityksen beetasoluista lisääntyneen vasteena ateriarasitukseen.

Vaiheen 3 tutkimuksissa 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksen antaminen ennen ateriaa pienensi aterianjälkeistä glukoosipitoisuutta enemmän kuin 100 mg:n annosta käytettäessä. Tämä vaikutus 300 mg:n kanagliflotsiiniannosten yhteydessä saattaa johtua osittain SGLT1:n (tärkeä glukoosin kuljettaja suolistossa) paikallisesta estymisestä suolistossa, mikä liittyy tilapäisiin suuriin kanagliflotsiinipitoisuuksiin suolen lumenissa ennen lääkevalmisteen imeytymistä (kanagliflotsiini on SGLT1-kuljettajaproteiinin heikko estäjä). Tutkimuksissa ei ole osoitettu, että kanagliflotsiinin liittyisi glukoosin imeytymishäiriötä.

## Farmakodynaamiset vaikutukset

Kerta-annoksina ja toistuvina annoksina tyypin 2 diabetesta sairastaville potilaille suun kautta annetun kanagliflotsiinin jälkeen havaittiin annosriippuvainen  $RT_G$ :n aleneminen ja lisääntynyt glukoosin erittyminen virtsaan. Kun lähtötilanteen  $RT_G$ -arvo vaiheen 1 tutkimuksissa tyypin 2 diabetespotilailla oli noin 13 mmol/l, 24 tunnin aikana mitattu keskimääräinen  $RT_G$ -arvo pieneni 300 mg:n vuorokausiannosten yhteydessä enimmillään noin pitoisuuteen 4 mmol/l – 5 mmol/l, mikä viittaa siihen, että hoidosta aiheutuvan hypoglykemian riski on pieni.  $RT_G$ -arvon pieneneminen johti lisääntyneeseen glukoosin erittymiseen virtsaan, kun tyypin 2 diabetesta sairastavat potilaat saivat joko 100 mg tai 300 mg kanagliflotsiinia siten, että annos oli vaiheen 1 tutkimuksissa 77 g/vrk – 119 g/vrk. Havaittu glukoosin erittyminen virtsaan vastasi kalorikulutusta 308 kcal/vrk – 476 kcal/vrk.  $RT_G$ -arvon pieneneminen ja lisääntynyt glukoosin erittyminen virtsaan säilyvät tyypin 2 diabetesta sairastavien potilaiden 26 viikkoa kestäneen hoitajakson ajan. Virtsan vuorokausitilavuuden havaittiin suurentuneen (yleensä < 400 ml – 500 ml) kohtalaisesti, mikä väheni muutamien seuraavien hoitopäivien aikana. Kanagliflotsiini lisäsi virtsahapon erittymistä virtsaan ohimenevästi (lisäys 19 % päivänä 1 verrattuna lähtötilanteeseen, mikä väheni 6 %:iin päivänä 2 ja 1 %:iin päivänä 13). Tähän liittyi pitkäkestoinen seerumin virtsahappopitoisuuden pieneneminen (noin 20 %).

Tyypin 2 diabetespotilailla tehdyssä kerta-annostutkimuksessa 300 mg:n annos ennen seka-ateriaa hidasti glukoosin imeytymistä suolistossa ja pienensi aterianjälkeistä glukoosipitoisuutta sekä munuaisiin liittyvän että niihin liittymättömän mekanismin kautta.

## Kliininen teho ja turvallisuus

Yhteensä 10 285 tyypin 2 diabetesta sairastavalla potilaalla, jotka osallistuiivat yhdeksään kaksoissokkoutettuun, kontrolloituun valmisteen tehoa ja turvallisuutta selvittäneeseen kliiniseen tutkimukseen, tutkittiin Invokanan tehoa veren glukoositasapainoon. Rotujakauma oli 72 % valkoihoisia, 16 % aasialaisia, 4 % mustaihoisia ja 8 % muita ryhmiä. 16 % potilaista oli hispanoja. Noin 58 % potilaista oli miehiä. Potilaiden keski-ikä oli 59,6 vuotta (vaihteluväli 21 vuotta –

96 vuotta), ja 3 082 potilasta oli iältään  $\geq 65$  vuotta ja 510 oli iältään  $\geq 75$  vuotta. Painoindeksi (BMI) oli 58 %:lla potilaista  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ . Valmisteen kliinisen kehitysohjelman aikana tutkittiin 1 085 potilasta, joiden eGFR oli lähtötilanteessa  $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 - < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ .

#### Lumelääkekontrolloidut tutkimukset

Kanagliflotsiinia tutkittiin monoterapiana, kahdesta lääkkeestä koostuvana hoitona metformiinin kanssa, kahdesta lääkkeestä koostuvana hoitona sulfonyyliurean kanssa, kolmesta lääkkeestä koostuvana hoitona metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa, kolmesta lääkkeestä koostuvana hoitona metformiinin ja pioglitatsonin kanssa sekä lisälääkkeenä insuliinin kanssa (taulukko 2).

Kanagliflotsiini tuotti yleensä kliinisesti ja tilastollisesti merkittävän ( $p < 0,001$ ) hoitotuloksen veren glukoositasapainon suhteen lumelääkkeeseen verrattuna, mukaan lukien  $\text{HbA}_{1c}$ -arvo,  $\text{HbA}_{1c}$ -arvon  $< 7\%$  saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus, plasman glukoosipitoisuuden paastoarvon muutos lähtötilanteesta sekä glukoosipitoisuus 2 tuntia aterian jälkeen. Painon ja systolisen verenpaineen havaittiin lisäksi alentuneen lumelääkkeeseen verrattuna.

**Taulukko 2. Lumekontrolloitujen kliinisten tutkimusten tehon tulokset<sup>a</sup>**

<b>Monoterapia (26 viikkoa)</b>			
	<b>Kanagliflotsiini</b>		<b>Lumelääke (n = 192)</b>
	<b>100 mg (N = 195)</b>	<b>300 mg (N = 197)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,06	8,01	7,97
Muutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo)	-0,77	-1,03	0,14
Ero lumelääkkeeseen (korjattu keskiarvo) (95 % CI)	-0,91 <sup>b</sup> (-1,09; -0,73)	-1,16 <sup>b</sup> (-1,34; -0,98)	N/A <sup>c</sup>
<b>HbA<sub>1c</sub>-arvon &lt; 7 % saavuttaneet potilaat (%)</b>	44,5 <sup>b</sup>	62,4 <sup>b</sup>	20,6
<b>Paino</b>			
Lähtötilanne (keskiarvo), kg	85,9	86,9	87,5
Prosenttimuutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo)	-2,8	-3,9	-0,6
Ero lumelääkkeeseen (korjattu keskiarvo) (95 % CI)	-2,2 <sup>b</sup> (-2,9; -1,6)	-3,3 <sup>b</sup> (-4,0; -2,6)	N/A <sup>c</sup>
<b>Kahdesta lääkkeestä koostuva hoito metformiinin kanssa (26 viikkoa)</b>			
	<b>Kanagliflotsiini + metformiini</b>		<b>Lumelääke + metformiini (N = 183)</b>
	<b>100 mg (N = 368)</b>	<b>300 mg (N = 367)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Lähtötilanne (keskiarvo)	7,94	7,95	7,96
Muutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo)	-0,79	-0,94	-0,17
Ero lumelääkkeeseen (korjattu keskiarvo) (95 % CI)	-0,62 <sup>b</sup> (-0,76; -0,48)	-0,77 <sup>b</sup> (-0,91; -0,64)	N/A <sup>c</sup>
<b>HbA<sub>1c</sub>-arvon &lt; 7 % saavuttaneet potilaat (%)</b>	45,5 <sup>b</sup>	57,8 <sup>b</sup>	29,8
<b>Paino</b>			
Lähtötilanne (keskiarvo), kg	88,7	85,4	86,7
Prosenttimuutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo)	-3,7	-4,2	-1,2
Ero lumelääkkeeseen (korjattu keskiarvo) (95 % CI)	-2,5 <sup>b</sup> (-3,1; -1,9)	-2,9 <sup>b</sup> (-3,5; -2,3)	N/A <sup>c</sup>
<b>Kolmesta lääkkeestä koostuva hoito metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa (26 viikkoa)</b>			
	<b>Kanagliflotsiini + metformiini ja sulfonyyliurea</b>		<b>Lumelääke + metformiini ja</b>

	<b>100 mg (N = 157)</b>	<b>300 mg (N = 156)</b>	<b>sulfonyyliurea (N = 156)</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,13	8,13	8,12
Muutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo)	-0,85	-1,06	-0,13
Ero lumelääkkeeseen (korjattu keskiarvo) (95 % CI)	-0,71 <sup>b</sup> (-0,90;-0,52)	-0,92 <sup>b</sup> (-1,11;-0,73)	N/A <sup>c</sup>
<b>HbA<sub>1c</sub>-arvon &lt; 7 % saavuttaneet potilaat (%)</b>	43,2 <sup>b</sup>	56,6 <sup>b</sup>	18,0
<b>Paino</b>			
Lähtötilanne (keskiarvo), kg	93,5	93,5	90,8
Prosenttimuutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo)	-2,1	-2,6	-0,7
Ero lumelääkkeeseen (korjattu keskiarvo) (95 % CI)	-1,4 <sup>b</sup> (-2,1;-0,7)	-2,0 <sup>b</sup> (-2,7;-1,3)	N/A <sup>c</sup>
<b>Lisälääkkeenä insuliinin kanssa<sup>d</sup> (18 viikkoa)</b>			
	<b>Kanagliflotsiini + insuliini</b>		<b>Lumelääke + insuliini (N = 565)</b>
	<b>100 mg (N = 566)</b>	<b>300 mg (N = 587)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,33	8,27	8,20
Muutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo)	-0,63	-0,72	0,01
Ero lumelääkkeeseen (korjattu keskiarvo) (97,5 % CI)	-0,65 <sup>b</sup> (-0,73; -0,56)	-0,73 <sup>b</sup> (-0,82; -0,65)	N/A <sup>c</sup>
<b>HbA<sub>1c</sub>-arvon &lt; 7 % saavuttaneet potilaat (%)</b>	19,8 <sup>b</sup>	24,7 <sup>b</sup>	7,7
<b>Paino</b>			
Lähtötilanne (keskiarvo), kg	96,9	96,7	97,7
Prosenttimuutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo)	-1,8	-2,3	0,1
Ero lumelääkkeeseen (korjattu keskiarvo) (97,5 % CI)	-1,9 <sup>b</sup> (-2,2; -1,5)	-2,4 <sup>b</sup> (-2,8; -2,0)	N/A <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Intent-to-treat-potilasjoukko tutkimuksessa tehdyn viimeisimmän havainnon mukaan ennen glykeemistä varalääkitystä.

<sup>b</sup> p < 0,001 verrattuna lumelääkkeeseen.

<sup>c</sup> Ei sovellu.

<sup>d</sup> Kanagliflotsiini lisälääkkeenä insuliinin kanssa (muiden veren glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden kanssa tai ilman niitä).

Glykeemistä tehoa seurattiin edellä esitettyjen tutkimusten lisäksi 18 viikkoa kestäneessä osatutkimuksessa kahdesta lääkkeestä koostuvassa hoidossa sulfonyyliurean kanssa sekä 26 viikkoa kestäneessä hoitotutkimuksessa kolmesta lääkkeestä koostuvassa hoidossa metformiinin ja pioglitasonin kanssa, ja tulokset olivat yleensä verrannollisia muista tutkimuksista saatujen tulosten kanssa.

#### Aktiivisella aineella kontrolloidut tutkimukset

Kanagliflotsiinia verrattiin glimepiridiin kahdesta lääkkeestä koostuvassa hoidossa metformiinin kanssa sekä sitagliptiiniin kolmesta lääkkeestä koostuvassa hoidossa metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa (taulukko 3). 100 mg:n kanagliflotsiiniannos alensi kahdesta lääkkeestä koostuvassa hoidossa metformiinin kanssa HbA<sub>1c</sub>-arvoa lähtötilanteesta vastaavasti ja 300 mg:n annoksia käytettäessä enemmän (p < 0,05) verrattuna glimepiridiin, mikä osoittaa hoitojen vertailukelpoisuuden (non-inferiority). 52 viikkoa kestäneen hoidon aikana pienemmällä osalla 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia (5,6 %) ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia (4,9 %) saaneista potilaista esiintyi vähintään yksi hypoglykemiaepisodi/-tapahtuma verrattuna glimepiridihoitoa saaneeseen

ryhmään (34,2 %). Tutkimuksessa, jossa 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia verrattiin 100 mg:n sitagliptiiniannoksiin kolmesta lääkkeestä koostuvassa hoidossa metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa, kanagliflotsiinihoidon osoitettiin alentaneen HbA<sub>1c</sub>-arvoa vertailukelpoisesti (non-inferior) ( $p < 0,05$ ) ja paremmin ( $p < 0,05$ ) verrattuna sitagliptiiniin. Hypoglykemiaepisodien/-tapahtumien ilmaantuvuus oli 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneilla 40,7 % ja 100 mg:n sitagliptiinihoitoa saaneilla 43,2 %. Myös huomattavaa tilan kohenemistä painon ja systolisen verenpaineen alenemisen suhteen havaittiin sekä glimepiridiin että sitagliptiiniin verrattuna.

**Taulukko 3. Aktiivisella aineella kontrolloitujen kliinisten tutkimusten tehon tulokset<sup>a</sup>**

<b>verrattuna glimepiridiin kahdesta lääkkeestä koostuvassa hoidossa metformiinin kanssa (52 viikkoa)</b>			
	<b>Kanagliflotsiini + metformiini</b>		<b>Glimepiridi (titrattu) + metformiini (N = 482)</b>
	<b>100 mg (N = 483)</b>	<b>300 mg (N = 485)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Lähtötilanne (keskiarvo)	7,78	7,79	7,83
Muutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo)	-0,82	-0,93	-0,81
Ero glimepiridiin (korjattu keskiarvo) (95 % CI)	-0,01 <sup>b</sup> (-0,11; 0,09)	-0,12 <sup>b</sup> (-0,22; -0,02)	N/A <sup>c</sup>
<b>HbA<sub>1c</sub>-arvon &lt; 7 % saavuttaneet potilaat (%)</b>	53,6	60,1	55,8
<b>Paino</b>			
Lähtötilanne (keskiarvo), kg	86,8	86,6	86,6
Prosenttimuutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo)	-4,2	-4,7	1,0
Ero glimepiridiin (korjattu keskiarvo) (95 % CI)	-5,2 <sup>b</sup> (-5,7; -4,7)	-5,7 <sup>b</sup> (-6,2; -5,1)	N/A <sup>c</sup>
<b>verrattuna sitagliptiiniin kolmesta lääkkeestä koostuvassa hoidossa metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa (52 viikkoa)</b>			
	<b>Kanagliflotsiini 300 mg + metformiini ja sulfonyyliurea (N = 377)</b>		<b>Sitagliptiini 100 mg + metformiini ja sulfonyyliurea (N = 378)</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,12		8,13
Muutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo)	-1,03		-0,66
Ero sitagliptiiniin (korjattu keskiarvo) (95 % CI)	-0,37 <sup>b</sup> (-0,50; -0,25)		N/A <sup>c</sup>
<b>HbA<sub>1c</sub>-arvon &lt; 7 % saavuttaneet potilaat (%)</b>	47,6		35,3
<b>Paino</b>			
Lähtötilanne (keskiarvo), kg	87,6		89,6
Prosenttimuutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo)	-2,5		0,3
Ero sitagliptiiniin (korjattu keskiarvo) (95 % CI)	-2,8 <sup>d</sup> (-3,3; -2,2)		N/A <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Intent-to-treat-potilasjoukko tutkimuksessa tehdyn viimeisimmän havainnon mukaan ennen glykeemistä varalääkitystä.

<sup>b</sup>  $p < 0,05$ .

<sup>c</sup> Ei sovellu.

<sup>d</sup>  $p < 0,001$ .



### Erityispotilasryhmät

Kolmessa erityispotilasryhmillä tehdyssä tutkimuksessa (iäkkäät potilaat, potilaan eGFR  $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 - < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  ja potilaalla kardiovaskulaaritauti tai suuri kardiovaskulaaritaudin riski) kanagliflotsiini lisättiin potilaan diabeteksen parhaillaan vakaana pitävään hoitoon (ruokavalio, monoterapia tai yhdistelmähoito).

### Iäkkäät potilaat

Kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun 26 viikkoa kestäneeseen tutkimukseen osallistui yhteensä 714 potilasta, joiden ikä oli  $\geq 55$  vuotta –  $\leq 80$  vuotta (227 potilaan ikä oli 65 vuotta -  $< 75$  vuotta ja 46 potilaan ikä oli 75 vuotta –  $\leq 80$  vuotta), joiden veren glukoosipitoisuus ei ollut riittävässä hoitotasapainossa senhetkiselä diabeteshoidolla (veren glukoosipitoisuutta pienentävillä lääkevalmisteilla ja/tai ruokavaliolla ja liikunnalla). HbA<sub>1c</sub>-arvossa havaittiin tilastollisesti merkitsevä ( $p < 0,001$ ) muutos lähtötilanteesta lumelääkkeeseen verrattuna, ja se oli 100 mg:n annosten yhteydessä -0,57 % ja 300 mg:n annosten yhteydessä -0,70 % (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

### Potilaat, joiden eGFR on $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2 - < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

Yhdistetyssä analyysissä potilaista ( $N = 721$ ), joiden lähtötilanteen eGFR oli  $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2 - < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , kanagliflotsiini pienensi HbA<sub>1c</sub>-arvoa kliinisesti merkityksellisesti verrattuna lumelääkkeeseen, kun arvo pieneni 100 mg:n kanagliflotsiiniannosten yhteydessä -0,47 % ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannosten yhteydessä -0,52 %. Kun potilaan eGFR oli lähtötilanteessa  $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2 - < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneiden potilaiden keskimääräinen prosentuaalinen painonmuutos lumelääkkeeseen verrattuna oli -1,8 % ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneilla -2,0 %.

Suurin osa potilaista, joiden eGFR oli lähtötilanteessa  $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2 - < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , sai hoitoa insuliinilla ja/tai sulfonyyliurealla (85 % [614/721]). Yhdenmukaisesti hypoglykemian oletetun pahenemisen kanssa silloin, kun insuliini- ja/tai sulfonyyliureahoitoon lisätään lääkevalmiste, johon ei liity hypoglykemiaa, hypoglykemiaepisodien/tapahtumien havaittiin pahenevan myös silloin, kun kanagliflotsiini lisättiin insuliini- ja/tai sulfonyyliureahoitoon (ks. kohta 4.8).

### Plasman glukoosipitoisuus paastotilassa

Neljässä lumekontrolloidussa tutkimuksessa kanagliflotsiinihoito monoterapiana tai lisälääkkeenä yhden tai kahden suun kautta otettavan veren glukoosipitoisuutta pienentävän lääkkeen kanssa johti plasman glukoosipitoisuuden paastoarvon muutokseen lähtötilanteeseen verrattuna keskimäärin -1,2 mmol/l – -1,9 mmol/l kanagliflotsiinin 100 mg:n annosten yhteydessä ja -1,9 mmol/l – -2,4 mmol/l kanagliflotsiinin 300 mg:n annosten yhteydessä. Tämä pitoisuusmuutos säilyi koko hoitajakson ajan ja oli lähes suurimmillaan ensimmäisen hoitopäivän jälkeen.

### Aterianjälkeinen glukoosipitoisuus

Kanagliflotsiini monoterapiana tai lisälääkkeenä yhden tai kahden suun kautta otettavan veren glukoosipitoisuutta pienentävän lääkkeen kanssa pienensi ateriarituksessa aterianjälkeistä glukoosipitoisuutta lähtötilanteesta 100 mg:n kanagliflotsiiniannosten yhteydessä -1,5 mmol/l – -2,7 mmol/l ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannosten yhteydessä -2,1 mmol/l – -3,5 mmol/l lumelääkkeeseen verrattuna, koska ennen ateriaa todetut glukoosipitoisuudet pienenevät ja aterianjälkeiset glukoosipitoisuuden muutokset vähenivät.

### Paino

Kanagliflotsiini 100 mg ja 300 mg monoterapiana ja lisälääkkeenä kahdesta tai kolmesta lääkkeestä koostuvassa hoidossa käytettynä alensi 26 viikon hoidon jälkeen painoa prosenttimääräisesti tilastollisesti merkitsevästi lumelääkkeeseen verrattuna. Kahdessa 52 viikkoa kestäneessä aktiivisella vertailuaineella kontrolloidussa tutkimuksessa, joissa kanagliflotsiinia verrattiin glimepiridiin ja sitagliptiiniin, kanagliflotsiini alensi keskimääräistä painoa pitkäkestoisesti prosenttimääräisesti tilastollisesti merkitsevästi, kun sitä käytettiin lisälääkkeenä metformiinin kanssa, jolloin paino aleni -4,2 % kanagliflotsiinin 100 mg:n annosten yhteydessä ja -4,7 % kanagliflotsiinin 300 mg:n annosten yhteydessä verrattuna glimepiridiin ja metformiiniin (1,0 %) sekä -2,5 % käytettäessä 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia yhdistelmänä metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa verrattuna sitagliptiiniin yhdistelmänä metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa (0,3 %).

Aktiivisella aineella kontrolloituun kahdesta lääkkeestä yhdistelmänä metformiinin kanssa koostuvan hoidon tutkimukseen osallistuneessa potilaiden osajoukossa (N = 208) todettiin, kun potilaille tehtiin kaksienenergiainen röntgenabsorptiometria (DXA) ja vatsan tietokonetomografia (TT-kuvaus) kehon koostumuksen selvittämiseksi, että kanagliflotsiinihoidon yhteydessä tapahtuneesta painon alenemisesta kaksi kolmannesta johtui rasvamassan vähenemisestä, jolloin viskeraalista ja vatsan ihonalaista rasvaa oli vähentynyt yhtä paljon. Lääkäillä potilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa kaksisatayksitoista (211) potilasta osallistui kehon koostumusta selvittävään osatutkimukseen, jossa kehon koostumus analysoitiin DXA:lla. Tässä osoitettiin, että noin kaksi kolmasosaa kanagliflotsiiniin liittyvästä painon laskusta johtui rasvamassan vähenemisestä lumelääkkeeseen verrattuna. Trabekeli- ja kortikaalialueilla ei todettu merkityksellistä luuntiheyden muutosta.

#### Kardiovaskulaarinen turvallisuus

Vaiheen 2 ja 3 kliinisissä tutkimuksissa tehtiin 9 632 tyypin 2 diabetesta sairastavalla potilaalla todetuista merkittävistä kardiovaskulaaritapahtumista ennakolta määritelty meta-analyysi, missä oli mukana 4 327 kardiovaskulaaritautila sairastavaa tai suuren kardiovaskulaaririskin potilasta (44,9 %), jotka osallistuivat meneillään olevaan kardiovaskulaaritutkimukseen. Yhdistetyn ensisijaisen päätapahtuman riskitiheyksien suhde (hazard ratio, HR) (aika tapahtumaan, joita olivat kardiovaskulaarikuolema, kuolemaan johtamaton aivohalvaus, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti ja sairaalahoitoa vaativa epästabili angina pectoris) kanagliflotsiinihoidossa (kummankin annoksen yhdistelmä) verrattuna aktiivisen ja lumevertailuvalmisteen yhdistelmään oli 0,91 (95 %:n CI: 0,68; 1,22), joten suurentuneesta kardiovaskulaaririskistä kanagliflotsiinin käytössä vertailuvalmisteisiin verrattuna ei ollut näyttöä. 100 mg:n ja 300 mg:n annosten riskitiheyksien suhde oli samankaltainen.

#### Verenpaine

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa 100 mg:n ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannokset alensivat systolista verenpainetta keskimäärin -3,9 mmHg (100 mg) ja -5,3 mmHg (300 mg) verrattuna lumelääkkeeseen (-0,1 mmHg), mutta vaikutus diastoliseen verenpaineeseen oli heikompi, jolloin keskimuutos oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla -2,1 mmHg ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla -2,5 mmHg verrattuna lumelääkkeeseen (-0,3 mmHg). Sydämen syketaajuudessa ei esiintynyt mainittavia muutoksia.

#### Potilaat, joiden lähtötilanteen HbA<sub>1c</sub> oli > 10 % – ≤ 12 %

Potilaiden osajoukossa, joiden lähtötilanteen HbA<sub>1c</sub> oli > 10 % – ≤ 12 %, kanagliflotsiini pienensi monoterapiana (ei lumekorjattua) HbA<sub>1c</sub>-arvoa lähtötilanteesta -2,13 % kanagliflotsiinin 100 mg:n annoksia käytettäessä ja -2,56 % kanagliflotsiinin 300 mg:n annoksia käytettäessä.

#### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen veloitteelle toimittaa tutkimustulokset kanagliflotsiinin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien tyypin 2 diabeteksen hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Kanagliflotsiinin farmakokinetiikka on olennaisesti samankaltainen terveillä tutkittavilla ja tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla. Kun terveille tutkittaville annettiin 100 mg:n tai 300 mg:n kerta-annos kanagliflotsiinia suun kautta, kanagliflotsiini imeytyi nopeasti ja huippupitoisuus plasmassa (T<sub>max</sub>-arvon mediaani) saavutettiin 1–2 tuntia annoksen jälkeen. Kanagliflotsiinin C<sub>max</sub> ja AUC plasmassa suurenevät suhteessa annokseen annoksilla 50 mg – 300 mg. Näennäinen puoliintumisaika (t<sub>1/2</sub>) (esitystapana keskiarvo ± keskipoikkeama) oli 10,6 ± 2,13 tuntia 100 mg:n annoksen yhteydessä ja 13,1 ± 3,28 tuntia 300 mg:n annoksen yhteydessä. Vakaa tila saavutettiin 4–5 vuorokaudessa kanagliflotsiinikerta-annoksen 100 mg – 300 mg vuorokaudessa antamisen jälkeen. Kanagliflotsiinin farmakokinetiikka ei ole aikariippuvainen, ja siitä kumuloitui plasmassa toistettujen 100 mg:n ja 300 mg:n annosten jälkeen enimmillään 36 %.

## Imeytyminen

Kanagliflotsiinin keskimääräinen absoluuttinen oraalinen hyötyosuus on noin 65 %. Samanaikainen runsasrasvainen ateria kanagliflotsiinin kanssa ei vaikuttanut kanagliflotsiinin farmakokinetiikkaan, joten Invokana voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan. Koska kanagliflotsiini saattaa vähentää aterianjälkeisiä plasman glukoosipitoisuuden muutoksia glukoosin hidastuneen suolesta imeytymisen vuoksi, Invokana suositellaan ottamaan ennen päivän ensimmäistä ateriaa (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

## Jakautuminen

Kanagliflotsiinin keskimääräinen vakaan tilan jakautumistilavuus terveille tutkittaville laskimoon annetun kertainfuusion jälkeen oli 119 litraa, mikä viittaa laajaan jakautumiseen kudoksiin. Kanagliflotsiini sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin (99 %), pääasiassa albumiiniin. Sitoutuminen proteiineihin ei ole riippuvainen kanagliflotsiinipitoisuudesta plasmassa. Sitoutuminen plasman proteiineihin ei ole merkityksellisesti erilaista, jos potilaalla on munuaisten tai maksan vajaatoimintaa.

## Biotransformaatio

Kanagliflotsiinin pääasiallinen metabolinen eliminaatioreitti on *O*-glukuronidaatio, sillä kanagliflotsiini glukuronoituu pääasiassa UGT1A9:n ja UGT2B4:n välityksellä kahdeksi inaktiiviseksi *O*-glukuronidimetaboliitiksi. Kanagliflotsiinin CYP3A4-välitteinen (oksidatiivinen) metabolia on ihmisellä vähäistä (noin 7 %).

Kanagliflotsiini ei *in vitro* -tutkimuksissa terapeuttisia pitoisuuksia suuremmilla pitoisuuksilla estänyt sytokromi P450 -entsyymejä CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 eikä CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 eikä indusoinut entsyymejä CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4. Kliinisesti oleellisia vaikutuksia CYP3A4-entsyymiin ei havaittu *in vivo* (ks. kohta 4.5).

## Eliminaatio

Kun terveille tutkittaville annettiin suun kautta kerta-annos [<sup>14</sup>C]kanagliflotsiinia, annetusta radioaktiivisesta annoksesta 41,5 % havaittiin ulosteessa kanagliflotsiinina, 7,0 % hydroksyloituneena metaboliittina ja 3,2 % eräänä *O*-glukuronidimetaboliittina. Kanagliflotsiinin enterohepaattinen kierto on hyvin vähäistä.

Noin 33 % annetusta radioaktiivisesta annoksesta erittyi virtsaan, pääasiassa *O*-glukuronidimetaboliitteina (30,5 %). Alle 1 % annoksesta erittyi muuttumattomana kanagliflotsiinina virtsaan. Kanagliflotsiiniannosten 100 mg ja 300 mg munuaispuhdistuma oli 1,30 ml/min – 1,55 ml/min.

Kanagliflotsiinin puhdistuma on vähäistä, sillä keskimääräinen systeeminen puhdistuma on terveille tutkittaville laskimoon tapahtuneen annon jälkeen noin 192 ml/min.

## Erytispotilasryhmät

### Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Avoimessa kerta-annostutkimuksessa selvitettiin 200 mg:n kanagliflotsiiniannosten farmakokinetiikkaa tutkittavilla, joilla oli eriasteista munuaisten vajaatoimintaa (luokiteltu Cockcroft–Gaultin kaavaan perustuvan CrCl:n perusteella) verrattuna terveisiin tutkittaviin. Tutkimuksessa oli mukana 8 tutkittavaa, joiden munuaisten toiminta oli normaali (CrCl ≥ 80 ml/min), 8 tutkittavaa, joilla oli lievää munuaisten vajaatoimintaa (CrCl 50 ml/min – < 80 ml/min), 8 tutkittavaa, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl 30 ml/min – < 50 ml/min), ja 8 tutkittavaa, joilla oli vaikea-asteista munuaisten vajaatoimintaa (CrCl < 30 ml/min), sekä 8 tutkittavaa, joilla oli loppuvaiheen munuaistauti ja jotka saivat hemodialyysihoidoa.

Kanagliflotsiinin  $C_{\max}$  oli hieman suurentunut lievää (13 %), keskivaikeaa (29 %) ja vaikea-asteista (29 %) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla, mutta ei hemodialyysihoidoita saavilla tutkittavilla. Kanagliflotsiinin AUC plasmassa oli terveisiin tutkittaviin verrattuna suurentunut 17 % lievää, 63 % keskivaikeaa ja 50 % vaikea-asteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla, mutta oli samankaltainen loppuvaiheen munuaistautia sairastavilla ja terveillä tutkittavilla.

Kanagliflotsiinin poistuu elimistöstä hemodialyysissä vain hyvin vähäisessä määrin.

#### Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Kanagliflotsiinin  $C_{\max}$ - ja  $AUC_{\infty}$ -arvojen suhteen geometrinen keskiarvo oli Child–Pugh-luokan A (lievä maksan vajaatoiminta) potilailla 107 % ( $C_{\max}$ ) ja 110 % ( $AUC_{\infty}$ ) ja Child–Pugh-luokan B (keskivaikea maksan vajaatoiminta) potilailla 96 % ( $C_{\max}$ ) ja 111 % ( $AUC_{\infty}$ ) verrattuna tutkittaviin, joiden maksan toiminta oli normaali, kun heille annettiin 300 mg:n kerta-annos kanagliflotsiinia.

Näiden erojen ei katsota olevan kliinisesti merkityksellisiä. Child–Pugh-luokan C (vaikea-asteisesta) maksan vajaatoiminnasta ei ole kliinistä kokemusta.

#### Iäkkäät ( $\geq 65$ -vuotiaat) potilaat

Iällä ei populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella ollut kliinisesti merkityksellistä vaikutusta kanagliflotsiinin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.2, 4.4 ja 4.8).

#### Pediatriiset potilaat

Kanagliflotsiinin farmakokineettisiä ominaisuuksia ei ole tutkittu pediatriisilla potilailla.

#### Muut erityispopulasryhmät

##### Farmakogenetiikka

Sekä UGT1A9:ssä että UGT2B4:ssä esiintyy geneettistä polymorfismia. Kliinisten tietojen yhdistetyssä analyysissä kanagliflotsiinin AUC-arvon todettiin suurentuneen 26 %, jos potilas oli UGT1A9\*1/\*3-kantaja, ja 18 %, jos potilas oli UGT2B4\*2/\*2-kantaja. Kanagliflotsiini-altistuksen tällainen suureneminen ei oletettavasti ole kliinisesti oleellista. Homotsygoottisuuden vaikutus (UGT1A9\*3/\*3, esiintyvyys < 0,1 %) on todennäköisesti suurempi, mutta sitä ei ole tutkittu.

Sukupuoli, rotu/etninen tausta tai painoindeksi eivät populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella vaikuttaneet kliinisesti merkityksellisesti kanagliflotsiinin farmakokinetiikkaan.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja geenitoksisuutta koskevien konventionaalisten non-kliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Kanagliflotsiinilla ei todettu vaikutuksia rotan hedelmällisyyteen eikä alkion varhaiskehitykseen, kun altistus oli enimmillään 19-kertainen ihmiselle suurimmasta suositellusta annoksesta (maximum recommended human dose, MRHD) aiheutuvaan altistukseen nähden.

Systeemisillä altistuksilla, jotka olivat 73 kertaa ja 19 kertaa suurempia kuin kliininen altistus 100 mg:n ja 300 mg:n annoksilla, havaittiin rotilla tehdyssä alkion ja sikiön kehitystä koskevassa tutkimuksessa metatarsaaliluiden luutumisen hidastumista. Ei tiedetä, voiko luutumisen hidastuminen liittyä aikuisilla rotilla havaittuihin kanagliflotsiinin vaikutuksiin kalsiumhomeostaasiin. Luutumisen hidastumista havaittiin myös kanagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmän käytössä, ja tällainen vaikutus oli voimakkaampi kuin pelkkää metformiinia käytettäessä, kun kanagliflotsiini-altistus oli 43 kertaa suurempi kuin kliininen altistus 100 mg:n annoksesta ja 12 kertaa suurempi kuin kliininen altistus 300 mg:n annoksesta.

Pre- ja postnataalista kehitystä koskevassa tutkimuksessa naarasrotille gestaatiopäivästä 6 laktaatiopäivään 20 saakka annettu kanagliflotsiini alensi uros- ja naarasjälkeläisten painoa emolle toksisilla annoksilla > 30 mg/kg/vrk (altistukset  $\geq 5,9$ -kertaiset ihmiselle suurimmasta suositellusta

annoksesta aiheutuvaan kanagliflotsiinialtistukseen nähden). Emoon kohdistunut toksisuus rajoittui painokehityksen heikentymiseen.

Kanagliflotsiinia syntymän jälkeen päivästä 1 päivään 90 saakka saaneilla nuorilla rotilla tehdyssä tutkimuksessa ei todettu lisääntyneitä herkkyttä verrattuna aikuisilla rotilla havaittuihin vaikutuksiin. Munuaisaltaan laajenemista havaittiin kuitenkin tämän suhteen vaikutuksettomilla annoksilla (No Observed Effect Level, NOEL), kun kliiniset altistukset olivat 2,4 kertaa suurempia kuin kliininen altistus 100 mg:n annoksista ja 0,6 kertaa suurempia kuin kliininen altistus 300 mg:n annoksista, eikä se korjautunut täysin noin 1 kuukauden palautumisjakson aikana. Nuorilla rotilla todetut pitkittyneet munuaislöydökset liittyivät todennäköisimmin kehittyvän rotan munuaisten heikompaan kykyyn käsitellä kanagliflotsiinin lisäämiä virtsatilavuuksia, koska rotan munuaisten toiminnallinen kypsyminen jatkuu 6 viikon ikään saakka.

Kanagliflotsiini ei lisännyt kasvainten ilmaantuvuutta uros- ja naarashiirille 2 vuotta kestäneessä tutkimuksessa annoksilla 10, 30 ja 100 mg/kg. Suurimmasta annoksesta 100 mg/kg aiheutui AUC-altistuksen perusteella enimmillään 14-kertainen altistus verrattuna kliiniseen 300 mg:n annokseen. Kanagliflotsiini lisäsi urosrotilla kivesten Leydigin solukasvainten ilmaantuvuutta kaikilla tutkituilla annoksilla (10, 30 ja 100 mg/kg). Pienin annos 10 mg/kg on AUC-altistuksen perusteella noin 1,5-kertainen verrattuna kliiniseen 300 mg:n annokseen. Suuremmat uros- ja naarasrotille annetut kanagliflotsiiniannokset (100 mg/kg) suurensivat feokromosytoomien ja munuaisten tubuluskasvainten ilmaantuvuutta. Feokromosytoomien ja munuaisten tubuluskasvainten suhteen vaikutuksen annos (NOEL) 30 mg/kg/vrk on AUC-altistuksen perusteella noin 4,5-kertainen verrattuna altistukseen kliinisellä vuorokausiannoksella 300 mg. Leydigin solukasvainten, munuaisten tubuluskasvainten ja feokromosytoomien katsotaan prekliinisten ja kliinisten mekanististen tutkimusten perusteella olevan rotalle tyypillisiä. Kanagliflotsiinista rotalle aiheutuvat munuaisten tubuluskasvaimet ja feokromosytoomat vaikuttavat johtuvan hiilihydraattien imeytymishäiriöstä rotan suolistossa kanagliflotsiinin aiheuttaman suoliston SGLT1:tä estävän vaikutuksen seurauksena. Ihmisellä ei ole mekanistisissa tutkimuksissa todettu hiilihydraattien imeytymishäiriötä, kun kanagliflotsiinia on annettu enimmillään kaksinkertaisesti suurin kliinisesti suositeltu annos. Leydigin solukasvaimet liittyvät luteinisoivan hormonin (LH) lisääntymiseen, mikä on Leydigin solukasvaimien kehittymistä rotalla tunnetusti lisäävä tekijä. 12 viikkoa kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa stimuloimattoman LH:n pitoisuus ei suurentunut kanagliflotsiinihoitoa saaneilla miespotilailla.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Laktoosi, vedetön  
Mikrokiteinen selluloosa  
Hydroksipropyyliselluloosa  
Kroskarmelloosinatrium  
Magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi  
Titaanidioksidi (E 171)  
Makrogoli 3350  
Talkki  
Keltainen rautaoksidi (E 172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Perforoitu yksittäispakattu polyvinyylidikloridi/alumiiniläpipainopakkaus (PVC/Alu)  
Pakkauskoot 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 ja 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15. marraskuuta 2013

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Invokana 300 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää kanagliflotsiinihemihydraattia määrän, joka vastaa 300 mg:aa kanagliflotsiinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 117,78 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Tabletti on valkoinen, kapselinmuotoinen, pituudeltaan noin 17 mm, lääkeaineen heti vapauttava ja kalvopäällysteinen, sen toisella puolella on merkintä ”CFZ” ja vastakkaisella puolella on merkintä ”300”.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Invokana on tarkoitettu vähintään 18 vuoden ikäisten aikuisten tyypin 2 diabeteksen hoitoon veren glukoositasapainon parantamiseen:

Monoterapiana

Kun riittävää veren glukoositasapainoa ei saavuteta pelkän ruokavalion ja liikunnan avulla ja metformiini ei sovi potilaalle sen siedettävyyden tai vasta-aiheiden perusteella.

Lisälääkkeenä

Lisälääkkeenä muiden veren glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden, insuliini mukaan lukien, kanssa, kun riittävää veren glukoositasapainoa ei saavuteta näiden sekä ruokavalion ja liikunnan avulla (ks. kohdista 4.4, 4.5 ja 5.1 eri lisälääkehoidoista saatavissa olevat tiedot).

### 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun kanagliflotsiinin aloitusannos on 100 mg kerran vuorokaudessa. Jos potilas sietää kanagliflotsiiniannoksen 100 mg kerran vuorokaudessa ja potilaan eGFR on  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tai CrCl on  $\geq 60$  ml/min ja tiukempi veren glukoositasapaino on tarpeen, annos voidaan suurentaa 300 mg:aan kerran vuorokaudessa suun kautta (ks. jäljempänä ja kohta 4.4).

Jos potilas on iältään  $\geq 75$  vuotta, potilaan tiedetään sairastavan sydän- ja verisuonitautia tai jos kanagliflotsiinista hoidon alussa aiheutuva diureesi muutoin aiheuttaa potilaalle riskin, annoksen suurentamisessa on oltava varovainen (ks. kohta 4.4). Jos potilaalla on viitteitä volyymivajeesta, tämä tila suositellaan korjaamaan ennen kanagliflotsiinihoidon aloittamista (ks. kohta 4.4).

Kun kanagliflotsiinitabletteja käytetään lisälääkkeenä insuliinin tai insuliinin eritystä lisäävien lääkkeiden (esim. sulfonyyliurean) kanssa, pienempää insuliinin tai insuliinin eritystä lisäävien lääkkeiden annosta saattaa olla tarpeen harkita hypoglykemiariskin vähentämiseksi (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

#### *Läkkäät ( $\geq 65$ -vuotiaat) potilaat*

Munuaisten toiminta ja vähentyneen nestetilavuuden riski on otettava huomioon (ks. kohta 4.4).

#### *Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Jos potilaan eGFR on  $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 - < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  tai CrCl on  $60 \text{ ml/min} - < 90 \text{ ml/min}$ , annosta ei tarvitse muuttaa.

Kanagliflotsiinihoitoa ei saa aloittaa, jos potilaan eGFR on  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  tai CrCl on  $< 60 \text{ ml/min}$ . Jos potilas sietää kanagliflotsiinihoidon ja eGFR pienenee pitkäksi aikaa alle arvon  $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  tai CrCl  $< 60 \text{ ml/min}$ , kanagliflotsiiniannokseksi on muutettava 100 mg kerran vuorokaudessa tai tämän annostuksen käyttöä on jatkettava. Kanagliflotsiinihoito on lopetettava, jos eGFR on pitkään alle  $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  tai CrCl on pitkään alle  $45 \text{ ml/min}$  (ks. kohdat 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2).

Kanagliflotsiinihoitoa ei saa antaa myöskään, jos potilas sairastaa loppuvaiheen munuaistautia tai jos potilas saa dialyysihoitoa, sillä hoito ei oletettavasti tehoa tälle potilasryhmälle (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### *Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

Kanagliflotsiinihoitoa ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla eikä sitä suositella tälle potilasryhmälle (ks. kohta 5.2).

#### *Pediatriset potilaat*

Kanagliflotsiinin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### *Antotapa*

Suun kautta.

Invokana otetaan suun kautta kerran vuorokaudessa, mieluiten ennen päivän ensimmäistä ateriaa. Tabletit on nieltävä kokonaisina.

Jos annos unohtuu, potilaan on otettava se heti, kun hän huomaa unohduksen, mutta samana päivänä ei saa ottaa kahta annosta.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### *Yleistä*

Invokanaa ei ole tutkittu tyyppin 1 diabetesta sairastavilla potilailla eikä sitä siksi suositella tälle potilasryhmälle.



Invokanaa ei saa käyttää diabeettisen ketoasidoosin hoitoon, sillä se ei tehoa tähän tilaan.

### Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Kanagliflotsiinin teho riippuu munuaisten toiminnasta, joten jos potilaalla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, hoidon teho on heikompi, ja jos potilaalla on vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta, hoito ei todennäköisesti tehoa (ks. kohta 4.2).

Jos potilaan eGFR on  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tai CrCl on  $< 60$  ml/min, volyymivajeeseen liittyvien haittavaikutusten (esim. asentohuimauksen, ortostaattisen hypotension, hypotension) esiintyvyyden on raportoitu suurentuneen, etenkin 300 mg:n annoksia käytettäessä. Tällä potilasryhmällä raportoitiin lisäksi enemmän suurentuneeseen kaliumpitoisuuteen liittyviä tapahtumia sekä seerumin kreatiniini- ja veren ureatyypipitoisuuksien huomattavampaa suurenemista (ks. kohta 4.8).

Kanagliflotsiiniannos on siksi rajoitettava 100 mg:aan kerran vuorokaudessa, jos potilaan eGFR on  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tai CrCl on  $< 60$  ml/min, eikä kanagliflotsiinihoitoa saa antaa, jos potilaan eGFR on  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tai CrCl on  $< 45$  ml/min (ks. kohta 4.2). Kanagliflotsiinia ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tai CrCl  $< 30$  ml/min) sairastavilla tai loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla.

Munuaisten toimintaa suositellaan seuraamaan seuraavasti:

- ennen kanagliflotsiinihoidon aloittamista ja sen jälkeen vähintään vuosittain (ks. kohdat 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2)
- ennen samanaikaisesti käytettävien munuaisten toimintaa mahdollisesti heikentävien lääkkeiden käytön aloittamista ja säännöllisesti sen jälkeen
- jos munuaisten toiminta vastaa suunnilleen keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa, vähintään 2–4 kertaa vuodessa. Jos munuaisten toiminta heikkenee pitkäaikaisesti alle arvojen eGFR  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tai CrCl  $< 45$  ml/min, kanagliflotsiinihoito on lopetettava.

### Potilaat, joilla on volyymivajeeseen liittyvien haittavaikutusten riski

Kanagliflotsiini indusoi vaikutusmekanisminsa vuoksi osmoottista diureesia lisäämällä glukoosin erittymistä virtsaan, mikä saattaa pienentää suonensisäistä tilavuutta ja alentaa verenpainetta (ks. kohta 5.1). Volyymivajeeseen liittyvien haittavaikutusten (esim. asentohuimauksen, ortostaattisen hypotension tai hypotension) lisääntymistä esiintyi kanagliflotsiinilla tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa yleisemmin 300 mg:n annoksen yhteydessä ja niitä esiintyi yleisimmin kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana (ks. kohta 4.8).

Hoidossa on oltava varovainen, jos kanagliflotsiinin aiheuttama verenpaineen aleneminen voi aiheuttaa potilaalle riskin, esim. jos potilaan tiedetään sairastavan sydän- ja verisuonisairautta, potilaan eGFR on  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, potilas käyttää verenpainelääkkeitä ja hänellä on aiemmin ollut matala verenpaine, potilas käyttää diureetteja tai on iäkäs ( $\geq 65$ -vuotias) (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Volyyimivajeen vuoksi keskimäärin hieman pienentyneitä eGFR-arvoja todettiin 6 ensimmäisen kanagliflotsiinihoitoviikon aikana. Suonensisäisen tilavuuden edellä kuvattua huomattavammalle pienenemiselle alttiilla potilailla on havaittu toisinaan huomattavampaa eGFR-arvon pienenemistä ( $> 30\%$ ), joka korjaantui myöhemmin ja jonka vuoksi kanagliflotsiinihoito oli harvinaisissa tapauksissa keskeytettävä (ks. kohta 4.8).

Potilaita on kehotettava ilmoittamaan volyymivajeeseen liittyvistä oireista. Kanagliflotsiinia ei suositella potilaille, jotka käyttävät loop-diureetteja (ks. kohta 4.5) tai joilla on volyymivaje esim. akuutin sairauden (kuten maha-suolikanavan sairauden) seurauksena.

Jos kanagliflotsiinihoitoa saavalla potilaalla on samanaikaisesti muita vähentyneeseen nestetilavuuteen johtavia tiloja (esim. ruoansulatuselimistön sairaus), nestetilavuutta ja seerumin elektrolyyttejä suositellaan seuraamaan tarkoin (esim. lääkärintutkimus, verenpainemittaus, laboratoriotutkimukset, munuaisten toimintakokeet mukaan lukien). Kanagliflotsiinihoidon keskeyttämistä tilapäisesti voidaan

harkita, jos potilaan nestetilavuus pienenee kanagliflotsiinihoidon aikana, kunnes tila on saatu korjatuksi. Jos hoito keskeytetään, glukoosipitoisuuden tiheää seuranta on harkittava.

### Diabeettinen ketoasidoosi

SGLT2:n estäjillä, kanagliflotsiini mukaan lukien, hoitoa saaneilla potilailla on kliinisissä tutkimuksissa ja valmistajien markkinoille tulon jälkeen raportoitu harvinaisina tapauksina diabeettista ketoasidoosia. Osa tapauksista on ollut hengenvaarallisia. Tilan ilmenemismuoto on ollut monissa tapauksissa epätyypillinen, sillä verensokeripitoisuudet ovat olleet vain kohtalaisesti suurentuneet, alle 14 mmol/l (250 mg/dl). Ei tiedetä, onko diabeettinen ketoasidoosi todennäköisempi suurempien kanagliflotsiiniannosten yhteydessä.

Diabeettisen ketoasidoosin riski pitää ottaa huomioon, jos potilaalla on epäspesifisiä oireita, kuten pahoinvointia, oksentelua, ruokahaluttomuutta, vatsakipua, voimakasta janoa, hengitysvaikeuksia, sekavuutta, epätavallista uupumusta tai uneliaisuutta. Jos tällaisia oireita ilmaantuu, potilas pitää tutkia heti ketoasidoosin selvittämiseksi verensokeripitoisuudesta riippumatta.

Jos potilaalla epäillään tai todetaan diabeettinen ketoasidoosi, kanagliflotsiinihoito pitää heti lopettaa.

Jos potilas joutuu sairaalahoitoon suuren leikkauksen tai vakavan akuutin sairauden vuoksi, hoito pitää keskeyttää. Kanagliflotsiinihoidon voi kummassakin tapauksessa aloittaa uudelleen, kun potilaan tila on saatu vakaaksi.

Potilaalta pitää selvittää ennen kanagliflotsiinihoidon aloittamista ketoasidoosille mahdollisesti altistavat aiemmat tekijät.

Potilaalla saattaa olla tavanomaista suurempi ketoasidoosin riski, jos potilaalla on pieni beetasolujen toimintareservi (esim. aikuisen piilevä autoimmuunidiabetes (LADA), tyypin 2 diabetesta sairastavat potilaat, joilla on pieni C-peptidipitoisuus, tai haimatulehdusta aiemmin sairastaneet potilaat), potilaalla on ruoan saantia rajoittava sairaus tai vaikea elimistön nestevajaus, potilaan insuliiniannosta on pienennetty tai potilaalla on lisääntynyt insuliinintarve akuutin sairauden, leikkauksen tai alkoholin väärinkäytön vuoksi. SGLT2:n estäjien käytössä näiden potilasryhmien hoitoon pitää olla varovainen.

SGLT2:n estäjähoidon aloittamista uudelleen ei suositella, jos potilaalla on aiemmin ollut diabeettinen ketoasidoosi SGLT2:n estäjähoidon aikana, paitsi jos tunnistetaan jokin toinen diabeettista ketoasidoosia selvästi edistävä tekijä ja se on hävinnyt.

Kanagliflotsiinin turvallisuutta ja tehoa tyypin 1 diabetesta sairastavien potilaiden hoidossa ei ole varmistettu, joten kanagliflotsiinia ei saa käyttää tyypin 1 diabetesta sairastavien potilaiden hoitoon. Kliinisistä tutkimuksista saadut suppeat tiedot viittaavat siihen, että diabeettista ketoasidoosia esiintyy säännöllisesti SGLT2:n estäjillä hoitoa saavilla tyypin 1 diabetesta sairastavilla potilailla.

### Kohonnut hematokriitti

Kanagliflotsiinihoidon yhteydessä on havaittu kohonneita hematokriittiarvoja (ks. kohta 4.8), joten potilaan hoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos hematokriitti on jo ennestään koholla.

### Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat) potilaat

Iäkkäillä potilailla saattaa olla suurempi vähentyneen nestetilavuuden riski ja he käyttävät todennäköisemmin diureetteja ja heidän munuaistensa toiminta on todennäköisemmin heikentynyt. Jos potilas on ≥ 75-vuotias, volyymivajeeseen liittyvien haittavaikutusten (esim. asento- tai ortostaattisen hypotension, hypotension) esiintyvyyden on raportoitu olevan suurempi. Tällä potilasryhmällä raportoitiin lisäksi huomattavammin pienentyneitä eGFR-arvoja (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

## Sukupuolielinten sieni-infektiot

Kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin natrium–glukoosikuljetusjärjestelmä 2:n (SGLT2) estomekanismiin liittyvää lisääntynyttä glukoosin erittymistä virtsaan, ulkosynnyttinten kandidiaasia naisilla sekä balaniittia ja balanopostiittia miehillä (ks. kohta 4.8). Jos mies- ja naispotilaalla oli aiemmin ollut sukupuolielinten sieni-infektioita, infektion kehittyminen oli todennäköisempää. Balaniittia ja balanopostiittia esiintyi pääasiassa ympärileikkaamattomilla miespotilailla. Fimoosia raportoitiin harvinaisina tapauksina, ja joissakin tapauksissa tehtiin ympärileikkaus. Suurin osa sukupuolielinten sieni-infektioista hoidettiin paikallisesti käytettävillä sienilääkkeillä, joko resepti- tai itsehoitovalmisteilla, ja Invokana-hoitoa jatkettiin tänä aikana.

## Sydämen vajaatoiminta

New York Heart Association (NYHA) -luokan III potilaista on vähän kokemusta eikä kanagliflotsiinilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista ole saatu kokemusta NYHA-luokan IV potilaista.

## Virtsan laboratoriotutkimukset

Kanagliflotsiinihoitoa saavien potilaiden virtsan glukoosikoe saattaa olla positiivinen valmisteeseen vaikutusmekanismin vuoksi.

## Laktoosi-intoleranssi

Tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

#### Diureetit

Kanagliflotsiini saattaa voimistaa diureettien vaikutusta ja lisätä elimistön kuivumisen ja hypotension riskiä (ks. kohta 4.4).

#### Insuliini ja insuliinin eritystä lisäävät lääkkeet

Insuliini ja insuliinin eritystä lisäävät lääkkeet, kuten sulfonyyliureat, voivat aiheuttaa hypoglykemiaa. Insuliinin tai insuliinin eritystä lisäävän lääkkeen annosta saattaa olla siksi tarpeen pienentää hypoglykemiariskin pienentämiseksi, jos näitä käytetään yhdistelmänä kanagliflotsiinin kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

#### Muiden lääkevalmisteiden vaikutus kanagliflotsiiniin

Kanagliflotsiini metaboloituu pääasiassa UDP-glukuronyylitransferaasi 1A9- (UGT1A9) ja 2B4- (UGT2B4) -välitteisen glukuronidikonjugaation välityksellä. Kanagliflotsiinin kuljettajaproteiineja ovat P-glykoproteiini (P-gp) ja rintasyövän resistenssiproteiini (BCRP).

Entsyymien induktorit (esim. mäkikuisma [*Hypericum perforatum*], rifampisiini, barbituraatit, fenytoiini, karbamatsepiini, ritonaviiri, efavirentsi) saattavat pienentää kanagliflotsiinaltistusta. Kun kanagliflotsiinia annettiin yhdessä rifampisiinin (monien aktiivisten kuljettajien ja lääkkeitä metaboloivien entsyymien induktorin) kanssa, kanagliflotsiinin systeemisen altistuksen (AUC) havaittiin vähentyneen 51 % ja huippupitoisuuden ( $C_{max}$ ) pienentyneen 28 %. Kanagliflotsiinaltistuksen tällainen pieneminen saattaa heikentää sen tehoa.

Jos näiden UGT-entsyymien ja kuljettajaproteiinien yhdistelmäinduktoreja joudutaan antamaan samanaikaisesti kanagliflotsiinihoidon aikana, veren glukoositasapainoa on seurattava sen

arvioimiseksi, onko vaste kanagliflotsiinille riittävä. Jos näiden UGT-entsyymien indusoijaa on välttämätöntä käyttää samaan aikaan kanagliflotsiinin kanssa, annoksen suurentamista 300 mg:aan kerran vuorokaudessa saattaa olla syytä harkita, jos potilas parhaillaan sietää kanagliflotsiiniannoksen 100 mg kerran vuorokaudessa, potilaan eGFR on  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tai CrCl on  $\geq 60$  ml/min ja tiukempi veren glukoosipitoisuuden kontrolli on tarpeen. Jos kanagliflotsiinia 100 mg:n annoksina käyttävän potilaan eGFR on  $45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> –  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tai CrCl on  $45$  ml/min –  $< 60$  ml/min, ja potilas käyttää samaan aikaan UGT-entsyymien indusoijaa ja tiukempi veren glukoosipitoisuuden kontrolli on tarpeen, muiden glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden käyttöä on harkittava (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Kolestyramiini saattaa pienentää kanagliflotsiiniaktiivisuutta. Kanagliflotsiinin saa ottaa viimeistään 1 tuntia ennen sappihappoja sitovan lääkeaineen ottamista tai aikaisintaan 4–6 tuntia sen ottamisen jälkeen, jotta mahdolliset vaikutukset niiden imeytymiseen voidaan minimoida.

Yhteisvaikutustutkimukset viittaavat siihen, että metformiini, hydroklooritiatsidi, ehkäisytabletit (etinyyliestradioli ja levonorgestreeli), siklosporiini ja/tai probenesidi eivät muuta kanagliflotsiinin farmakokinetiikkaa.

#### Kanagliflotsiinin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

**Digoksiini:** Kun kanagliflotsiinia 300 mg kerran vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan ja digoksiinikerta-annos 0,5 mg ja sen jälkeen digoksiiniannoksia 0,25 mg vuorokaudessa 6 vuorokauden ajan käytettiin yhdistelmänä, digoksiinin AUC-arvo suureni 20 % ja C<sub>max</sub>-arvo suureni 36 % todennäköisesti P-gp:n estymisen seurauksena. Kanagliflotsiinin on havaittu estävän P-gp:tä *in vitro*. Jos potilas käyttää digoksiinia tai muita sydänglykosideja (esim. digitoksiinia), potilasta on seurattava asianmukaisesti.

**Dabigatraani:** Kanagliflotsiinin (heikko P-gp:n estäjä) samanaikaisen käytön vaikutusta dabigatraanieteksilaattiin (P-gp:n substraatti) ei ole tutkittu. Koska kanagliflotsiini saattaa suurentaa dabigatraanipitoisuuksia, potilasta on seurattava (tarkkailtava verenvuodon tai anemian oireita) dabigatraanin ja kanagliflotsiinin käytössä yhdistelmänä.

**Simvastatiini:** Kanagliflotsiiniannosten 300 mg kerran vuorokaudessa 6 vuorokauden ajan käyttö yhdistelmänä simvastatiinin (CYP3A4:n substraatti) 40 mg:n kerta-annoksen kanssa johti simvastatiinin AUC-arvon suurenemiseen 12 % ja C<sub>max</sub>-arvon suurenemiseen 9 % sekä simvastatiinihapon AUC-arvon suurenemiseen 18 % ja C<sub>max</sub>-arvon suurenemiseen 26 %. Simvastatiini- ja simvastatiinihappoaltistuksen suurenemisen ei katsota olevan kliinisesti oleellista.

Kanagliflotsiinin BCRP-proteiinia suolistossa estävää vaikutusta ei voida sulkea pois, joten altistus BCRP:n kuljettamille lääkevalmisteille, esim. tietyille statiineille, kuten rosuvastatiinille, ja joillekin syöpälääkevalmisteille, saattaa siksi lisääntyä.

Kanagliflotsiinilla ei yhteisvaikutustutkimuksissa ollut vakaassa tilassa kliinisesti oleellisia vaikutuksia metformiinin, ehkäisytablettien (etinyyliestradiolin ja levonorgestreelin), glibenklamidin, parasetamolin, hydroklooritiatsidin eikä varfariinin farmakokinetiikkaan.

#### Lääkkeistä aiheutuvat häiriöt laboratoriokokeissa

##### 1,5-AG-määrittäminen

Invokanasta aiheutuva lisääntynyt glukoosin erittyminen virtsaan voi pienentää 1,5-anhydroglusitolin (1,5-AG) pitoisuutta virheellisesti, minkä vuoksi 1,5-AG-määrittäminen glukoositasapainon arvioimiseksi on epäluotettava. 1,5-AG-määrittäminen ei siksi pidä käyttää kanagliflotsiinihoitoa saavien potilaiden glukoositasapainon arvioimiseen. Lisätietojen saamiseksi saattaa olla tarpeen ottaa yhteyttä 1,5-AG-testin valmistajaan.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja kanagliflotsiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Kanagliflotsiinia ei saa käyttää raskauden aikana. Kun raskaus todetaan, kanagliflotsiinihoito on lopetettava.

### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö kanagliflotsiini ja/tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet kanagliflotsiinin/metaboliittien erittyvän rintamaitoon samoin kuin farmakologisesti välittyviä vaikutuksia imetettäviin jälkeläisiin ja kanagliflotsiinille altistuneisiin nuoriin rottiin (ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Kanagliflotsiinia ei saa käyttää imetyksen aikana.

### Hedelmällisyys

Kanagliflotsiinin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Eläinkokeissa ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kanagliflotsiinilla ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaalle on kuitenkin kerrottava hypoglykemian riskistä käytettäessä kanagliflotsiinia lisälääkkeenä insuliinin tai insuliinin erityistä lisäävien lääkkeiden kanssa sekä volyymivajeeseen liittyvien haittavaikutusten, kuten asentohuimauksen, lisääntyneestä riskistä (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.8).

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kanagliflotsiinin turvallisuutta selvitettiin 10 285 tyypin 2 diabetesta sairastavalla potilaalla, joista 3 139 sai kanagliflotsiinia 100 mg:n annoksina ja 3 506 sai kanagliflotsiinia 300 mg:n annoksina yhdeksässä kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa, vaiheen 3 kliinisessä tutkimuksessa.

Turvallisuuden ja siedettävyyden ensisijainen arvio tehtiin neljän 26 viikkoa kestäneen lumekontrolloidun kliinisen tutkimuksen (monoterapiana sekä lisälääkkeenä metformiinin, metformiinin ja sulfonyyliurean sekä metformiinin ja pioglitatsonin kanssa) yhdistetyssä analyysissä (n = 2 313). Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat hypoglykemia yhdistelmähoidossa insuliinin tai sulfonyyliurean kanssa, ulkosynnytinten kandidiaasi, virtsatieinfektio ja polyuria tai pollakisuria (eli tiheä virtsaamistarve). Hoidon lopettamiseen  $\geq 0,5$  %:lla kaikista kanagliflotsiinihoitoa näissä tutkimuksissa saaneista potilaista johtaneita haittavaikutuksia olivat ulkosynnytinten kandidiaasi (0,7 %:lla naispotilaista) sekä balaniitti tai balanopostiitti (0,5 %:lla miespotilaista). Koko kanagliflotsiinihoito-ohjelman tiedoista (lumelääkkeellä ja aktiivisella aineella kontrolloidusta tutkimuksista) tehtiin raportoitujen haittavaikutusten arvioimiseksi lisäksi turvallisuusanalyysit (pitkäaikaistiedot mukaan lukien), jotta haittavaikutukset voitiin tunnistaa (ks. taulukko 1) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

### Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 esitetyt haittavaikutustiedot perustuvat edellä kuvattujen neljän 26 viikkoa kestäneen lumelääkekontrolloidun tutkimuksen (n = 2 313) yhdistettyyn analyysiin. Tässä taulukossa on mukana myös kanagliflotsiinin markkinoille tulon jälkeisessä käytössä maailmanlaajuisesti raportoidut

haittavaikutukset. Haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa esiintymistiheyden ja elinjärjestelmän mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

**Taulukko 1. Haittavaikutukset lumekontrolloiduissa tutkimuksissa<sup>a</sup> ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen**

<b><i>Elinjärjestelmä</i></b> Esiintyvyys	<b>Haittavaikutus</b>
<b><i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</i></b>	
hyvin yleinen	Hypoglykemia yhdistelmähoidossa insuliinin tai sulfonyyliurean kanssa
melko harvinainen	Elimistön kuivuminen*
harvinainen	Diabeettinen ketoasidoosi**
<b><i>Hermosto</i></b>	
melko harvinainen	Asentohuimaus*, synkopee*
<b><i>Verisuonisto</i></b>	
melko harvinainen	Hypotensio*, ortostaattinen hypotensio*
<b><i>Ruoansulatuselimistö</i></b>	
yleinen	Ummetus, jano <sup>b</sup> , pahoinvointi
<b><i>Iho ja ihonalainen kudος</i></b>	
melko harvinainen	Ihottuma <sup>c</sup> , nokkosihottuma
tuntematon	Angioedeema <sup>d</sup>
<b><i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i></b>	
melko harvinainen	Luunmurtumat <sup>e</sup>
<b><i>Munuaiset ja virtsatiet</i></b>	
yleinen	Polyuria tai pollakisuria <sup>f</sup> , virtsatieinfektio (valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu pyelonefriittiä ja urosepsistä)
melko harvinainen	Munuaisten vajaatoiminta (lähinnä volyymivajeen yhteydessä)
<b><i>Sukupuolielimet ja rinnat</i></b>	
hyvin yleinen	Ulkosynnytinten kandidiaasi **· <sup>g</sup>
yleinen	Balaniitti tai balanopostiitti **· <sup>h</sup>
<b><i>Tutkimukset</i></b>	
yleinen	Dyslipidemia <sup>1</sup> , suurentunut hematokriitti**· <sup>j</sup>
melko harvinainen	Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus**· <sup>k</sup> , suurentunut veren ureapitoisuus **· <sup>l</sup> , suurentunut veren kaliumpitoisuus**· <sup>m</sup> , suurentunut veren fosfaattipitoisuus <sup>n</sup>

- 
- \* Liittyy volyymivajeeseen, ks. kohta 4.4.
- \*\* Ks. kohta 4.4.
- a Yksittäisten pivotaalitutkimusten (sisältää keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, iäkkäämmillä potilailla [ $\geq 55$ -vuotiaista  $\leq 80$ -vuotiaisiin], suurentuneen kardiovaskulaarisen riskin potilailla tehdyt tutkimukset) turvallisuustietoprofiilit olivat yleensä yhdenmukaiset tässä taulukossa esitettyjen todettujen haittavaikutusten kanssa.
- b Jano sisältää termit jano, suun kuivuminen ja polydipsia.
- c Ihottuma sisältää termit erytematoottinen ihottuma, yleistynyt ihottuma, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, kutiseva ihottuma ja rakkulainen ihottuma.
- d Perustuu kanagliflotsiinin markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen.
- e Luunmurtumia raportoitiin 0,7 %:lla 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneista ja 0,6 %:lla 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneista potilaista verrattuna 0,3 %:iin lumehoitoa saaneista. Ks. lisätietoja kohdasta Luunmurtumat
- f Polyuria tai pollakisuria sisältää termit polyuria, pollakisuria, virtsaamispakko, nykturia ja lisääntynyt virtsaneritys.
- g Ulkosyntyinten kandidiaasi sisältää termit ulkosyntyinten kandidiaasi, ulkosyntyinten sieni-infektio, vulvovaginiitti, emätininfektio, vulviitti ja sukupuolielinten sieni-infektio.
- h Balaniitti tai balanopostiitti sisältää termit balaniitti, balanopostiitti, *Candida*-peräinen balaniitti ja sukupuolielinten sieni-infektio.
- i Prosentuaalinen keskimuutos lähtötilanteesta 100 mg:n kanagliflotsiiniannosten ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannosten käytössä lumelääkkeeseen verrattuna: kokonaiskolesterolipitoisuus 3,4 % ja 5,2 % *versus* 0,9 %; HDL-kolesterolipitoisuus 9,4 % ja 10,3 % *versus* 4,0 %; LDL-kolesterolipitoisuus 5,7 % ja 9,3 % *versus* 1,3 %; non-HDL-kolesterolipitoisuus 2,2 % ja 4,4 % *versus* 0,7 %; triglyseridipitoisuus 2,4 % ja 0,0 % *versus* 7,6 %.
- j Hematokriitin keskimuutos lähtötilanteesta oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 2,4 % ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 2,5 % verrattuna 0,0 % lumelääkkeen käytössä.
- k Kreatiniinipitoisuuden prosentuaalinen keskimuutos lähtötilanteesta oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 2,8 % ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 4,0 % verrattuna 1,5 %:iin lumelääkkeen käytössä.
- l Veren ureatyypipitoisuuden prosentuaalinen keskimuutos lähtötilanteesta oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 17,1 % ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 18,0 % verrattuna 2,7 %:iin lumelääkkeen käytössä.
- m Veren kaliumpitoisuuden prosentuaalinen keskimuutos lähtötilanteesta oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 0,5 % ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 1,0 % verrattuna 0,6 %:iin lumelääkkeen käytössä.
- n Seerumin fosfaattipitoisuuden prosentuaalinen keskimuutos lähtötilanteesta oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 3,6 % ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 5,1 % verrattuna 1,5 %:iin lumelääkkeen käytössä.

## Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset

### Volyyimivajeeseen liittyvät haittavaikutukset

Kaikkien volyymivajeeseen liittyneiden haittavaikutusten (esim. asentohuimauksen, ortostaattisen hypotension, hypotension, elimistön kuivumisen ja synkopen) ilmaantuvuus neljän 26 viikkoa kestäneen lumekontrolloidun tutkimuksen yhdistetyssä analyysissä oli 1,2 % kanagliflotsiinia 100 mg:n annoksina saaneilla potilailla, 1,3 % kanagliflotsiinia 300 mg:n annoksina saaneilla potilailla ja 1,1 % lumelääkettä saaneilla potilailla. Kahdessa aktiivisella aineella kontrolloidussa tutkimuksessa ilmaantuvuus oli kanagliflotsiinihoidon yhteydessä samankaltainen kuin vertailuvalmisteita käytettäessä.

Erityisessä kardiovaskulaaritutkimuksessa, jossa potilaat olivat yleensä iäkkäämpiä ja heillä oli useammin diabeteksen komplikaatioita, volyymivajeeseen liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuus oli 2,8 % 100 mg:n kanagliflotsiiniannosten yhteydessä, 4,6 % 300 mg:n kanagliflotsiiniannosten yhteydessä ja 1,9 % lumelääkkeen yhteydessä.

Näiden haittavaikutusten riskitekijöiden tutkimiseksi tehtiin kahdeksaan kontrolloituun vaiheen 3 tutkimukseen osallistuneiden potilaiden laajempi yhdistetty analyysi (N = 9 439), jossa oli mukana kanagliflotsiinin kumpikin annostus. Tässä yhdistetyssä analyysissä potilailla, jotka käyttivät loop-diureetteja, lähtötilanteen eGFR oli  $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 - < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  tai ikä oli  $\geq 75$  vuotta, oli yleensä suurempi näiden haittavaikutusten ilmaantuvuus. Loop-diureetteja käyttäneillä potilailla ilmaantuvuus oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannosten yhteydessä 3,2 %, 300 mg:n kanagliflotsiiniannosten yhteydessä 8,8 % ja verrokkiryhmässä 4,7 %. Jos potilaan eGFR oli lähtötilanteessa  $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 - < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , ilmaantuvuus oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannosten yhteydessä 4,8 %, 300 mg:n kanagliflotsiiniannosten yhteydessä 8,1 % ja verrokkiryhmässä 2,6 %. Jos potilaan ikä oli  $\geq 75$  vuotta, ilmaantuvuus oli 100 mg:n

kanagliflotsiiniannosten yhteydessä 4,9 %, 300 mg:n kanagliflotsiiniannosten yhteydessä 8,7 % ja verrokiryhmässä 2,6 % (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Erityisessä kardiovaskulaaritutkimuksessa ja laajemmassa yhdistetyssä analyysissä volyyminvajeeseen liittyneiden haittavaikutusten ja siihen liittyneiden vakavien haittavaikutusten vuoksi hoidon keskeyttäneiden määrä ei ollut kanagliflotsiinihoidon yhteydessä suurempi.

#### Hypoglykemia lisälääkehoidossa insuliinin tai insuliinin erityistä lisäävien lääkkeiden kanssa

Hypoglykemian esiintyvyys oli kummassakin hoitoryhmässä, lumelääke mukaan lukien, vähäistä (noin 4 %) käytettäessä kanagliflotsiinia monoterapiana tai lisälääkkeenä metformiinin kanssa. Kun kanagliflotsiini lisättiin insuliinihoitoon, hypoglykemiaa havaittiin 49,3 %:lla 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneista potilaista, 48,2 %:lla 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneista ja 36,8 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista, ja vaikea-asteista hypoglykemiaa esiintyi 1,8 %:lla 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneista potilaista, 2,7 %:lla 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneista ja 2,5 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Kun kanagliflotsiini lisättiin sulfonyyliureahoitoon, hypoglykemiaa havaittiin 4,1 %:lla 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneista potilaista, 12,5 %:lla 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneista ja 5,8 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

#### Sukupuolielinten sieni-infektiot

Ulkosynnytinten kandidiaasia (vulvovaginiitti ja ulkosynnytinten sieni-infektio mukaan lukien) raportoitiin 10,4 %:lla 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneista naispotilaista ja 11,4 %:lla 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneista naispotilaista verrattuna 3,2 %:iin lumelääkettä saaneista naispotilaista. Ulkosynnytinten kandidiaasia raportoitiin useimmiten neljän ensimmäisen kanagliflotsiinihoitokuukauden aikana. 2,3 %:lla kanagliflotsiinihoitoa saaneista naispotilaista esiintyi useampi kuin yksi infektio. Kaikkiaan 0,7 % naispotilaista keskeytti kanagliflotsiinihoidon ulkosynnytinten kandidiaasin vuoksi (ks. kohta 4.4).

*Candida*-peräistä balaniittia tai balanopostiittia raportoitiin 4,2 %:lla 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneista miespotilaista ja 3,7 %:lla 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneista miespotilaista verrattuna 0,6 %:iin lumelääkettä saaneista miespotilaista. 0,9 %:lla kanagliflotsiinihoitoa saaneista miespotilaista esiintyi useampi kuin yksi infektio. Kaikkiaan 0,5 % miespotilaista keskeytti kanagliflotsiinihoidon *Candida*-peräisen balaniitin tai balanopostiitin vuoksi. Fimoosia raportoitiin harvinaisina tapauksina, ja joissakin tapauksissa tehtiin ympärileikkaus (ks. kohta 4.4).

#### Virtsatieinfektiot

Virtsatieinfektioita raportoitiin yleisemmin 100 mg:n ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannosten yhteydessä (5,9 % vs. 4,3 %) verrattuna 4,0 %:iin lumelääkkeen yhteydessä. Infektiot olivat useimmiten lieviä tai keskivaikeita eikä vakavien haittavaikutusten esiintyvyys suurentunut. Tavanomainen hoito tehoi tutkittavan jatkaessa kanagliflotsiinihoitoa.

#### Luunmurtumat

Kardiovaskulaaritutkimuksessa 4 327 potilaalla, joilla tiedettiin olevan sydän- ja verisuonitauti tai sen suuri riski, luunmurtumien ilmaantuvuus oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneilla 1,6 per 100 potilasvuotta, 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneilla 1,6 per 100 potilasvuotta ja lumehoitoa saaneilla 1,1 per 100 potilasvuotta. Epäsuhta murtumissa todettiin hoidon alussa ensimmäisten 26 hoitoviikon aikana. Muissa kanagliflotsiinitutkimuksissa tyyppin 2 diabetesta sairastavilla potilailla, jotka muodostivat noin 5 800 potilaan yleisen diabetespotilasjoukon, luunmurtumariskissä ei havaittu eroja verrokkeihin verrattuna. Kanagliflotsiini ei vaikuttanut 104 viikon hoidon jälkeen haitallisesti luuntiheyteen.

#### Erityispotilasryhmät

##### Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat) potilaat

Iäkkäiden potilaiden turvallisuusprofiili oli kahdeksan lumekontrolloidun ja aktiivisella aineella kontrolloidun tutkimuksen yhdistetyssä analyysissä yleensä yhdenmukainen nuorempien potilaiden



turvallisuusprofiilin kanssa. Volyyminvajeeseen liittyvien haittavaikutusten (kuten asentohuimauksen, ortostaattisen hypotension, hypotension) ilmaantuvuus oli  $\geq 75$ -vuotiailla suurempi, kun ilmaantuvuus oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneilla 4,9 %, 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneilla 8,7 % ja vertailuryhmässä 2,6 %. 100 mg:n ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla raportoitiin eGFR-arvon pienenemistä (-3,6 % ja -5,2 %) verrattuna vertailuryhmään (-3,0 %) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tai CrCl < 60 ml/min)

Jos potilaan lähtötilanteen eGFR oli < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tai CrCl < 60 ml/min, volyyminvajeeseen liittyvien haittavaikutusten (esim. asentohuimauksen, ortostaattisen hypotension, hypotension) ilmaantuvuus oli suurempi, sillä ilmaantuvuus oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneessa ryhmässä 4,7 %, 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneessa ryhmässä 8,1 % ja lumeryhmässä 1,5 % (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla oli suurempi suurentuneiden seerumin kaliumpitoisuuksien kokonaisilmaantuvuus, kun ilmaantuvuus oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneessa ryhmässä 7,5 %, 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneessa ryhmässä 12,3 % ja lumeryhmässä 8,1 %. Pitoisuuksien suureneminen oli yleensä ohimenevää eikä vaatinut erityistä hoitoa.

Seerumin kreatiinipitoisuuden suurenemista 10–11 % ja veren ureatyypipitoisuuden suurenemista noin 12 % havaittiin kummassakin kanagliflotsiiniannosryhmässä. Niiden potilaiden osuus, joiden eGFR-arvo pieneni enemmän (> 30 %) milloin tahansa hoidon aikana, oli 9,3 % 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneista potilaista, 12,2 % 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneista ja 4,9 % lumelääkettä saaneista potilaista. Tällaista pitoisuuden pienenemistä esiintyi tutkimuksen päätetapahtuman yhteydessä 3,0 %:lla 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneessa hoitoryhmässä, 4,0 %:lla 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneessa hoitoryhmässä ja 3,3 %:lla lumelääkeryhmässä (ks. kohta 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Terveille tutkittaville annetut enimmillään 1600 mg:n kanagliflotsiiniannokset ja tyyppin 2 diabetesta sairastaville potilaille 12 viikon ajan annetut 300 mg:n kanagliflotsiiniannokset kaksi kertaa vuorokaudessa siedettiin yleensä hyvin.

#### Hoito

Yliannoksen yhteydessä kannattaa ryhtyä tavanomaisiin elintoimintoja tukeviin toimenpiteisiin eli poistaa imeytymätön lääkeaine maha-suolikanavasta, seurata potilasta kliinisesti ja aloittaa tarvittaessa kliiniset hoitotoimenpiteet. Kanagliflotsiini poistui elimistöstä 4 tunnin kestoisessa hemodialyysihoidossa vain hyvin vähäisessä määrin. Kanagliflotsiini ei oletettavasti ole dialysoitavissa peritoneaaldialyysillä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, muut veren glukoosipitoisuutta pienentävät lääkkeet, lukuun ottamatta insuliineja. ATC-koodi: A10BX11.

## Vaikutusmekanismi

Proksimaalisissa munuaistubuluksissa ilmentyvä SGLT2-kuljettajaproteiini vastaa pääasiallisesti suodattuneen glukoosin takaisinimeytymisestä tubulusontelosta. Glukoosin takaisinimeytymisen munuaisissa on osoitettu olevan lisääntynyt diabetespotilailla, mikä saattaa edistää pitkäkestoisesti kohonneiden veren glukoosipitoisuuksien esiintymistä. Kanagliflotsiini on suun kautta otettuna aktiivinen SGLT2:n estäjä. Kanagliflotsiini vähentää SGLT2:ta estämällä suodattuneen glukoosin imeytymistä takaisin ja alentaa munuaisen kynnyсарvoa glukoosille ( $RT_G$ ) ja lisää siten glukoosin erittymistä virtsaan, mikä pienentää tämän insuliinista riippuvaisen mekanismin avulla tyypin 2 diabetesta sairastavien potilaiden suurentunutta glukoosipitoisuutta plasmassa. SGLT2:n estymisen seurauksena lisääntynyt glukoosin erittyminen virtsaan johtaa osmoottiseen diureesiin, jolloin diureettinen vaikutus johtaa systolisen verenpaineen alenemiseen. Glukoosin lisääntynyt erittyminen virtsaan johtaa kalorien kulutukseen ja siten painon laskuun, mikä on osoitettu tutkimuksissa tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla.

Kanagliflotsiinin glukoosin erittymistä virtsaan lisäävä ja siten plasman glukoosipitoisuutta suoraan pienentävä vaikutus on riippumaton insuliinista. Kanagliflotsiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaittiin homeostaasimallilla toteutetussa arvioissa beetasolujen toiminnan (HOMA-beetasolujen) parantuneen ja insuliinin erityksen beetasoluista lisääntyneen vasteena ateriarasitukseen.

Vaiheen 3 tutkimuksissa 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksen antaminen ennen ateriaa pienensi aterianjälkeistä glukoosipitoisuutta enemmän kuin 100 mg:n annosta käytettäessä. Tämä vaikutus 300 mg:n kanagliflotsiiniannosten yhteydessä saattaa johtua osittain SGLT1:n (tärkeä glukoosin kuljettaja suolistossa) paikallisesta estymisestä suolistossa, mikä liittyy tilapäisiin suuriin kanagliflotsiinipitoisuuksiin suolen lumenissa ennen lääkevalmisteen imeytymistä (kanagliflotsiini on SGLT1-kuljettajaproteiinin heikko estäjä). Tutkimuksissa ei ole osoitettu, että kanagliflotsiinin liittyisi glukoosin imeytymishäiriötä.

## Farmakodynaamiset vaikutukset

Kerta-annoksina ja toistuvina annoksina tyypin 2 diabetesta sairastaville potilaille suun kautta annetun kanagliflotsiinin jälkeen havaittiin annosriippuvainen  $RT_G$ :n aleneminen ja lisääntynyt glukoosin erittyminen virtsaan. Kun lähtötilanteen  $RT_G$ -arvo vaiheen 1 tutkimuksissa tyypin 2 diabetespotilailla oli noin 13 mmol/l, 24 tunnin aikana mitattu keskimääräinen  $RT_G$ -arvo pieneni 300 mg:n vuorokausiannosten yhteydessä enimmillään noin pitoisuuteen 4 mmol/l – 5 mmol/l, mikä viittaa siihen, että hoidosta aiheutuvan hypoglykemian riski on pieni.  $RT_G$ -arvon pieneneminen johti lisääntyneeseen glukoosin erittymiseen virtsaan, kun tyypin 2 diabetesta sairastavat potilaat saivat joko 100 mg tai 300 mg kanagliflotsiinia siten, että annos oli vaiheen 1 tutkimuksissa 77 g/vrk – 119 g/vrk. Havaittu glukoosin erittyminen virtsaan vastasi kalorikulutusta 308 kcal/vrk – 476 kcal/vrk.  $RT_G$ -arvon pieneneminen ja lisääntynyt glukoosin erittyminen virtsaan säilyvät tyypin 2 diabetesta sairastavien potilaiden 26 viikkoa kestäneen hoitajakson ajan. Virtsan vuorokausitilavuuden havaittiin suurentuneen (yleensä < 400 ml – 500 ml) kohtalaisesti, mikä väheni muutamien seuraavien hoitopäivien aikana. Kanagliflotsiini lisäsi virtsahapon erittymistä virtsaan ohimenevästi (lisäys 19 % päivänä 1 verrattuna lähtötilanteeseen, mikä väheni 6 %:iin päivänä 2 ja 1 %:iin päivänä 13). Tähän liittyi pitkäkestoinen seerumin virtsahappopitoisuuden pieneneminen (noin 20 %).

Tyypin 2 diabetespotilailla tehdyssä kerta-annostutkimuksessa 300 mg:n annos ennen seka-ateriaa hidasti glukoosin imeytymistä suolistossa ja pienensi aterianjälkeistä glukoosipitoisuutta sekä munuaisiin liittyvän että niihin liittymättömän mekanismin kautta.

## Kliininen teho ja turvallisuus

Yhteensä 10 285 tyypin 2 diabetesta sairastavalla potilaalla, jotka osallistuiivat yhdeksään kaksoissokkoutettuun, kontrolloituun valmisteen tehoa ja turvallisuutta selvittäneeseen kliiniseen tutkimukseen, tutkittiin Invokanan tehoa veren glukoositasapainoon. Rotujakauma oli 72 % valkoihoisia, 16 % aasialaisia, 4 % mustaihoisia ja 8 % muita ryhmiä. 16 % potilaista oli hispanoja. Noin 58 % potilaista oli miehiä. Potilaiden keski-ikä oli 59,6 vuotta (vaihteluväli 21 vuotta –

96 vuotta), ja 3 082 potilasta oli iältään  $\geq 65$  vuotta ja 510 oli iältään  $\geq 75$  vuotta. Painoindeksi (BMI) oli 58 %:lla potilaista  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Valmisteen kliinisen kehitysohjelman aikana tutkittiin 1 085 potilasta, joiden eGFR oli lähtötilanteessa 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> – < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### Lumelääkekontrolloidut tutkimukset

Kanagliflotsiinia tutkittiin monoterapiana, kahdesta lääkkeestä koostuvana hoitona metformiinin kanssa, kahdesta lääkkeestä koostuvana hoitona sulfonyyliurean kanssa, kolmesta lääkkeestä koostuvana hoitona metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa, kolmesta lääkkeestä koostuvana hoitona metformiinin ja pioglitatsonin kanssa sekä lisälääkkeenä insuliinin kanssa (taulukko 2).

Kanagliflotsiini tuotti yleensä kliinisesti ja tilastollisesti merkittävän ( $p < 0,001$ ) hoitotuloksen veren glukoositasapainon suhteen lumelääkkeeseen verrattuna, mukaan lukien HbA<sub>1c</sub>-arvo, HbA<sub>1c</sub>-arvon < 7 % saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus, plasman glukoosipitoisuuden paastoarvon muutos lähtötilanteesta sekä glukoosipitoisuus 2 tuntia aterian jälkeen. Painon ja systolisen verenpaineen havaittiin lisäksi alentuneen lumelääkkeeseen verrattuna.

**Taulukko 2. Lumekontrolloitujen kliinisten tutkimusten tehon tulokset<sup>a</sup>**

<b>Monoterapia (26 viikkoa)</b>			
	<b>Kanagliflotsiini</b>		<b>Lumelääke (n = 192)</b>
	<b>100 mg (N = 195)</b>	<b>300 mg (N = 197)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,06	8,01	7,97
Muutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo)	-0,77	-1,03	0,14
Ero lumelääkkeeseen (korjattu keskiarvo) (95 % CI)	-0,91 <sup>b</sup> (-1,09; -0,73)	-1,16 <sup>b</sup> (-1,34; -0,98)	N/A <sup>c</sup>
<b>HbA<sub>1c</sub>-arvon &lt; 7 % saavuttaneet potilaat (%)</b>	44,5 <sup>b</sup>	62,4 <sup>b</sup>	20,6
<b>Paino</b>			
Lähtötilanne (keskiarvo), kg	85,9	86,9	87,5
Prosenttimuutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo)	-2,8	-3,9	-0,6
Ero lumelääkkeeseen (korjattu keskiarvo) (95 % CI)	-2,2 <sup>b</sup> (-2,9; -1,6)	-3,3 <sup>b</sup> (-4,0; -2,6)	N/A <sup>c</sup>
<b>Kahdesta lääkkeestä koostuva hoito metformiinin kanssa (26 viikkoa)</b>			
	<b>Kanagliflotsiini + metformiini</b>		<b>Lumelääke + metformiini (N = 183)</b>
	<b>100 mg (N = 368)</b>	<b>300 mg (N = 367)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Lähtötilanne (keskiarvo)	7,94	7,95	7,96
Muutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo)	-0,79	-0,94	-0,17
Ero lumelääkkeeseen (korjattu keskiarvo) (95 % CI)	-0,62 <sup>b</sup> (-0,76; -0,48)	-0,77 <sup>b</sup> (-0,91; -0,64)	N/A <sup>c</sup>
<b>HbA<sub>1c</sub>-arvon &lt; 7 % saavuttaneet potilaat (%)</b>	45,5 <sup>b</sup>	57,8 <sup>b</sup>	29,8
<b>Paino</b>			
Lähtötilanne (keskiarvo), kg	88,7	85,4	86,7
Prosenttimuutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo)	-3,7	-4,2	-1,2
Ero lumelääkkeeseen (korjattu keskiarvo) (95 % CI)	-2,5 <sup>b</sup> (-3,1; -1,9)	-2,9 <sup>b</sup> (-3,5; -2,3)	N/A <sup>c</sup>

<b>Kolmesta lääkkeestä koostuva hoito metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa (26 viikkoa)</b>			
	<b>Kanagliflotsiini + metformiini ja sulfonyyliurea</b>		<b>Lumelääke + metformiini ja sulfonyyliurea (N = 156)</b>
	<b>100 mg (N = 157)</b>	<b>300 mg (N = 156)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,13	8,13	8,12
Muutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo)	-0,85	-1,06	-0,13
Ero lumelääkkeeseen (korjattu keskiarvo) (95 % CI)	-0,71 <sup>b</sup> (-0,90;-0,52)	-0,92 <sup>b</sup> (-1,11;-0,73)	N/A <sup>c</sup>
<b>HbA<sub>1c</sub>-arvon &lt; 7 % saavuttaneet potilaat (%)</b>	43,2 <sup>b</sup>	56,6 <sup>b</sup>	18,0
<b>Paino</b>			
Lähtötilanne (keskiarvo), kg	93,5	93,5	90,8
Prosenttimuutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo)	-2,1	-2,6	-0,7
Ero lumelääkkeeseen (korjattu keskiarvo) (95 % CI)	-1,4 <sup>b</sup> (-2,1;-0,7)	-2,0 <sup>b</sup> (-2,7;-1,3)	N/A <sup>c</sup>
<b>Lisälääkkeenä insuliinin kanssa<sup>d</sup> (18 viikkoa)</b>			
	<b>Kanagliflotsiini + insuliini</b>		<b>Lumelääke + insuliini (N = 565)</b>
	<b>100 mg (N = 566)</b>	<b>300 mg (N = 587)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,33	8,27	8,20
Muutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo)	-0,63	-0,72	0,01
Ero lumelääkkeeseen (korjattu keskiarvo) (97,5 % CI)	-0,65 <sup>b</sup> (-0,73; -0,56)	-0,73 <sup>b</sup> (-0,82; -0,65)	N/A <sup>c</sup>
<b>HbA<sub>1c</sub>-arvon &lt; 7 % saavuttaneet potilaat (%)</b>	19,8 <sup>b</sup>	24,7 <sup>b</sup>	7,7
<b>Paino</b>			
Lähtötilanne (keskiarvo), kg	96,9	96,7	97,7
Prosenttimuutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo)	-1,8	-2,3	0,1
Ero lumelääkkeeseen (korjattu keskiarvo) (97,5 % CI)	-1,9 <sup>b</sup> (-2,2; -1,5)	-2,4 <sup>b</sup> (-2,8; -2,0)	N/A <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Intent-to-treat-potilasjoukko tutkimuksessa tehdyn viimeisimmän havainnon mukaan ennen glykeemistä varalääkitystä.

<sup>b</sup> p < 0,001 verrattuna lumelääkkeeseen.

<sup>c</sup> Ei sovellu.

<sup>d</sup> Kanagliflotsiini lisälääkkeenä insuliinin kanssa (muiden veren glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden kanssa tai ilman niitä).

Glykeemistä tehoa seurattiin edellä esitettyjen tutkimusten lisäksi 18 viikkoa kestäneessä osatutkimuksessa kahdesta lääkkeestä koostuvassa hoidossa sulfonyyliurean kanssa sekä 26 viikkoa kestäneessä hoitotutkimuksessa kolmesta lääkkeestä koostuvassa hoidossa metformiinin ja pioglitatsonin kanssa, ja tulokset olivat yleensä verrannollisia muista tutkimuksista saatujen tulosten kanssa.

#### *Aktiivisella aineella kontrolloidut tutkimukset*

Kanagliflotsiinia verrattiin glimepiridiin kahdesta lääkkeestä koostuvassa hoidossa metformiinin kanssa sekä sitagliptiiniin kolmesta lääkkeestä koostuvassa hoidossa metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa (taulukko 3). 100 mg:n kanagliflotsiiniannos alensi kahdesta lääkkeestä koostuvassa hoidossa metformiinin kanssa HbA<sub>1c</sub>-arvoa lähtötilanteesta vastaavasti ja 300 mg:n annoksia käytettäessä

enemmän ( $p < 0,05$ ) verrattuna glimepiridiin, mikä osoittaa hoitojen vertailukelpoisuuden (non-inferiority). 52 viikkoa kestäneen hoidon aikana pienemmällä osalla 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia (5,6 %) ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia (4,9 %) saaneista potilaista esiintyi vähintään yksi hypoglykemiaepisodi/-tapahtuma verrattuna glimepiridihoitoa saaneeseen ryhmään (34,2 %). Tutkimuksessa, jossa 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia verrattiin 100 mg:n sitagliptiiniannoksiin kolmesta lääkkeestä koostuvassa hoidossa metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa, kanagliflotsiinihoidon osoitettiin alentaneen HbA<sub>1c</sub>-arvoa vertailukelpoisesti (non-inferior) ( $p < 0,05$ ) ja paremmin ( $p < 0,05$ ) verrattuna sitagliptiiniin. Hypoglykemiaepisodien/-tapahtumien ilmaantuvuus oli 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneilla 40,7 % ja 100 mg:n sitagliptiinihoitoa saaneilla 43,2 %. Myös huomattavaa tilan kohenemistä painon ja systolisen verenpaineen alenemisen suhteen havaittiin sekä glimepiridiin että sitagliptiiniin verrattuna.

**Taulukko 3. Aktiivisella aineella kontrolloitujen kliinisten tutkimusten tehon tulokset<sup>a</sup>**

<b>verrattuna glimepiridiin kahdesta lääkkeestä koostuvassa hoidossa metformiinin kanssa (52 viikkoa)</b>			
	<b>Kanagliflotsiini + metformiini</b>		<b>Glimepiridi (titrattu) + metformiini (N = 482)</b>
	<b>100 mg (N = 483)</b>	<b>300 mg (N = 485)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Lähtötilanne (keskiarvo)	7,78	7,79	7,83
Muutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo)	-0,82	-0,93	-0,81
Ero glimepiridiin (korjattu keskiarvo) (95 % CI)	-0,01 <sup>b</sup> (-0,11; 0,09)	-0,12 <sup>b</sup> (-0,22; -0,02)	N/A <sup>c</sup>
<b>HbA<sub>1c</sub>-arvon &lt; 7 % saavuttaneet potilaat (%)</b>	53,6	60,1	55,8
<b>Paino</b>			
Lähtötilanne (keskiarvo), kg	86,8	86,6	86,6
Prosenttimuutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo)	-4,2	-4,7	1,0
Ero glimepiridiin (korjattu keskiarvo) (95 % CI)	-5,2 <sup>b</sup> (-5,7; -4,7)	-5,7 <sup>b</sup> (-6,2; -5,1)	N/A <sup>c</sup>
<b>verrattuna sitagliptiiniin kolmesta lääkkeestä koostuvassa hoidossa metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa (52 viikkoa)</b>			
	<b>Kanagliflotsiini 300 mg + metformiini ja sulfonyyliurea (N = 377)</b>		<b>Sitagliptiini 100 mg + metformiini ja sulfonyyliurea (N = 378)</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,12		8,13
Muutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo)	-1,03		-0,66
Ero sitagliptiiniin (korjattu keskiarvo) (95 % CI)	-0,37 <sup>b</sup> (-0,50; -0,25)		N/A <sup>c</sup>
<b>HbA<sub>1c</sub>-arvon &lt; 7 % saavuttaneet potilaat (%)</b>	47,6		35,3
<b>Paino</b>			
Lähtötilanne (keskiarvo), kg	87,6		89,6
Prosenttimuutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo)	-2,5		0,3
Ero sitagliptiiniin (korjattu keskiarvo) (95 % CI)	-2,8 <sup>d</sup> (-3,3; -2,2)		N/A <sup>c</sup>

- 
- <sup>a</sup> Intent-to-treat-potilasjoukko tutkimuksessa tehdyn viimeisimmän havainnon mukaan ennen glykeemistä varalääkitystä.
- <sup>b</sup>  $p < 0,05$ .
- <sup>c</sup> Ei sovellu.
- <sup>d</sup>  $p < 0,001$ .

### Erityispotilasryhmät

Kolmessa erityispotilasryhmillä tehdyssä tutkimuksessa (iäkkäät potilaat, potilaan eGFR  $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 - < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  ja potilaalla kardiovaskulaaritauti tai suuri kardiovaskulaaritaudin riski) kanagliflotsiini lisättiin potilaan diabeteksen parhaillaan vakaana pitävään hoitoon (ruokavalio, monoterapia tai yhdistelmähoito).

### Iäkkäät potilaat

Kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun 26 viikkoa kestäneeseen tutkimukseen osallistui yhteensä 714 potilasta, joiden ikä oli  $\geq 55$  vuotta –  $\leq 80$  vuotta (227 potilaan ikä oli 65 vuotta –  $< 75$  vuotta ja 46 potilaan ikä oli 75 vuotta –  $\leq 80$  vuotta), joiden veren glukoosipitoisuus ei ollut riittävässä hoitotasapainossa senhetkiselä diabeteshoidolla (veren glukoosipitoisuutta pienentävillä lääkevalmisteilla ja/tai ruokavaliolla ja liikunnalla). HbA<sub>1c</sub>-arvossa havaittiin tilastollisesti merkitsevä ( $p < 0,001$ ) muutos lähtötilanteesta lumelääkkeeseen verrattuna, ja se oli 100 mg:n annosten yhteydessä -0,57 % ja 300 mg:n annosten yhteydessä -0,70 % (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

### Potilaat, joiden eGFR on $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2 - < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

Yhdistetyssä analyysissä potilaista ( $N = 721$ ), joiden lähtötilanteen eGFR oli  $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2 - < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , kanagliflotsiini pienensi HbA<sub>1c</sub>-arvoa kliinisesti merkityksellisesti verrattuna lumelääkkeeseen, kun arvo pieneni 100 mg:n kanagliflotsiiniannosten yhteydessä -0,47 % ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannosten yhteydessä -0,52 %. Kun potilaan eGFR oli lähtötilanteessa  $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2 - < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneiden potilaiden keskimääräinen prosentuaalinen painonmuutos lumelääkkeeseen verrattuna oli -1,8 % ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneilla -2,0 %.

Suurin osa potilaista, joiden eGFR oli lähtötilanteessa  $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2 - < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , sai hoitoa insuliinilla ja/tai sulfonyyliurealla (85 % [614/721]). Yhdenmukaisesti hypoglykemian oletetun pahenemisen kanssa silloin, kun insuliini- ja/tai sulfonyyliureahoitoon lisätään lääkevalmiste, johon ei liity hypoglykemiaa, hypoglykemiaepisodien/tapahtumien havaittiin pahenevan myös silloin, kun kanagliflotsiini lisättiin insuliini- ja/tai sulfonyyliureahoitoon (ks. kohta 4.8).

### Plasman glukoosipitoisuus paastotilassa

Neljässä lumekontrolloidussa tutkimuksessa kanagliflotsiinihoito monoterapiana tai lisälääkkeenä yhden tai kahden suun kautta otettavan veren glukoosipitoisuutta pienentävän lääkkeen kanssa johti plasman glukoosipitoisuuden paastoarvon muutokseen lähtötilanteeseen verrattuna keskimäärin -1,2 mmol/l – -1,9 mmol/l kanagliflotsiinin 100 mg:n annosten yhteydessä ja -1,9 mmol/l – -2,4 mmol/l kanagliflotsiinin 300 mg:n annosten yhteydessä. Tämä pitoisuusmuutos säilyi koko hoitojakson ajan ja oli lähes suurimmillaan ensimmäisen hoitopäivän jälkeen.

### Aterianjälkeinen glukoosipitoisuus

Kanagliflotsiini monoterapiana tai lisälääkkeenä yhden tai kahden suun kautta otettavan veren glukoosipitoisuutta pienentävän lääkkeen kanssa pienensi ateriarasituksessa aterianjälkeistä glukoosipitoisuutta lähtötilanteesta 100 mg:n kanagliflotsiiniannosten yhteydessä -1,5 mmol/l – -2,7 mmol/l ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannosten yhteydessä -2,1 mmol/l – -3,5 mmol/l lumelääkkeeseen verrattuna, koska ennen ateriaa todetut glukoosipitoisuudet pienenevät ja aterianjälkeiset glukoosipitoisuuden muutokset vähenivät.

### Paino

Kanagliflotsiini 100 mg ja 300 mg monoterapiana ja lisälääkkeenä kahdesta tai kolmesta lääkkeestä koostuvassa hoidossa käytettynä alensi 26 viikon hoidon jälkeen painoa prosenttimääräisesti tilastollisesti merkitsevästi lumelääkkeeseen verrattuna. Kahdessa 52 viikkoa kestäneessä aktiivisella vertailuaineella kontrolloidussa tutkimuksessa, joissa kanagliflotsiinia verrattiin glimepiridiiniin ja

sitagliptiiniin, kanagliflotsiini alensi keskimääräistä painoa pitkäkestoisesti prosenttimääräisesti tilastollisesti merkitsevästi, kun sitä käytettiin lisälääkkeenä metformiinin kanssa, jolloin paino aleni -4,2 % kanagliflotsiinin 100 mg:n annosten yhteydessä ja -4,7 % kanagliflotsiinin 300 mg:n annosten yhteydessä verrattuna glimepiridiin ja metformiiniin (1,0 %) sekä -2,5 % käytettäessä 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia yhdistelmänä metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa verrattuna sitagliptiiniin yhdistelmänä metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa (0,3 %).

Aktiivisella aineella kontrolloituun kahdesta lääkkeestä yhdistelmänä metformiinin kanssa koostuvan hoidon tutkimukseen osallistuneessa potilaiden osajoukossa (N = 208) todettiin, kun potilaille tehtiin kaksienenergiainen röntgenabsorptiometria (DXA) ja vatsan tietokonetomografia (TT-kuvaus) kehon koostumuksen selvittämiseksi, että kanagliflotsiinihoidon yhteydessä tapahtuneesta painon alenemisesta kaksi kolmannesta johtui rasvamassan vähenemisestä, jolloin viskeraalista ja vatsan ihonalaista rasvaa oli vähentynyt yhtä paljon. Iäkkäillä potilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa kaksisataayksitoista (211) potilasta osallistui kehon koostumusta selvittävään osatutkimukseen, jossa kehon koostumus analysoitiin DXA:lla. Tässä osoitettiin, että noin kaksi kolmasosaa kanagliflotsiiniin liittyvästä painon laskusta johtui rasvamassan vähenemisestä lumelääkkeeseen verrattuna. Trabekkelijä kortikaalialueilla ei todettu merkityksellistä luuntiheyden muutosta.

### Kardiovaskulaarinen turvallisuus

Vaiheen 2 ja 3 kliinisissä tutkimuksissa tehtiin 9 632 tyypin 2 diabetesta sairastavalla potilaalla todetuista merkittävistä kardiovaskulaaritapahtumista ennakolta määritelty meta-analyysi, missä oli mukana 4 327 kardiovaskulaaritautia sairastavaa tai suuren kardiovaskulaaririskin potilasta (44,9 %), jotka osallistuivat meneillään olevaan kardiovaskulaaritutkimukseen. Yhdistetyn ensisijaisen päätetapahtuman riskitiheyksien suhde (hazard ratio, HR) (aika tapahtumaan, joita olivat kardiovaskulaarikuolema, kuolemaan johtamaton aivohalvaus, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti ja sairaalahoitoa vaativa epästabiili angina pectoris) kanagliflotsiinihoidossa (kummankin annoksen yhdistelmä) verrattuna aktiivisen ja lumevertailuvalmisteen yhdistelmään oli 0,91 (95 %:n CI: 0,68; 1,22), joten suurentuneesta kardiovaskulaaririskistä kanagliflotsiinin käytössä vertailuvalmisteisiin verrattuna ei ollut näyttöä. 100 mg:n ja 300 mg:n annosten riskitiheyksien suhde oli samankaltainen.

### Verenpaine

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa 100 mg:n ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannokset alensivat systolista verenpainetta keskimäärin -3,9 mmHg (100 mg) ja -5,3 mmHg (300 mg) verrattuna lumelääkkeeseen (-0,1 mmHg), mutta vaikutus diastoliseen verenpaineeseen oli heikompi, jolloin keskimuutos oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla -2,1 mmHg ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla -2,5 mmHg verrattuna lumelääkkeeseen (-0,3 mmHg). Sydämen syketaajuudessa ei esiintynyt mainittavia muutoksia.

### Potilaat, joiden lähtötilanteen HbA<sub>1c</sub> oli > 10 % – ≤ 12 %

Potilaiden osajoukossa, joiden lähtötilanteen HbA<sub>1c</sub> oli > 10 % – ≤ 12 %, kanagliflotsiini pienensi monoterapiana (ei lumekorjattua) HbA<sub>1c</sub>-arvoa lähtötilanteesta -2,13 % kanagliflotsiinin 100 mg:n annoksia käytettäessä ja -2,56 % kanagliflotsiinin 300 mg:n annoksia käytettäessä.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset kanagliflotsiinin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien tyypin 2 diabeteksen hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Kanagliflotsiinin farmakokinetiikka on olennaisesti samankaltainen terveillä tutkittavilla ja tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla. Kun terveille tutkittaville annettiin 100 mg:n tai 300 mg:n kerta-annos kanagliflotsiinia suun kautta, kanagliflotsiini imeytyi nopeasti ja huippupitoisuus plasmassa (T<sub>max</sub>-arvon mediaani) saavutettiin 1–2 tuntia annoksen jälkeen. Kanagliflotsiinin C<sub>max</sub> ja AUC plasmassa suurenevät suhteessa annokseen annoksilla 50 mg – 300 mg. Näennäinen puoliintumisaika (t<sub>1/2</sub>) (esitystapana keskiarvo ± keskipoikkeama) oli 10,6 ± 2,13 tuntia 100 mg:n annoksen yhteydessä ja 13,1 ± 3,28 tuntia 300 mg:n annoksen yhteydessä. Vakaa tila saavutettiin 4–

5 vuorokaudessa kanagliflotsiinikerta-annoksen 100 mg – 300 mg vuorokaudessa antamisen jälkeen. Kanagliflotsiinin farmakokinetiikka ei ole aikariippuvainen, ja siitä kumuloitui plasmassa toistettujen 100 mg:n ja 300 mg:n annosten jälkeen enimmillään 36 %.

### Imeytyminen

Kanagliflotsiinin keskimääräinen absoluuttinen oraalinen hyötyosuus on noin 65 %. Samanaikainen runsasrasvainen ateria kanagliflotsiinin kanssa ei vaikuttanut kanagliflotsiinin farmakokinetiikkaan, joten Invokana voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan. Koska kanagliflotsiini saattaa vähentää aterianjälkeisiä plasman glukoosipitoisuuden muutoksia glukoosin hidastuneen suolesta imeytymisen vuoksi, Invokana suositellaan ottamaan ennen päivän ensimmäistä ateriaa (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

### Jakautuminen

Kanagliflotsiinin keskimääräinen vakaan tilan jakautumistilavuus terveille tutkittaville laskimoon annetun kertainfuusion jälkeen oli 119 litraa, mikä viittaa laajaan jakautumiseen kudoksiin. Kanagliflotsiini sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin (99 %), pääasiassa albumiiniin. Sitoutuminen proteiineihin ei ole riippuvainen kanagliflotsiinipitoisuudesta plasmassa. Sitoutuminen plasman proteiineihin ei ole merkityksellisesti erilaista, jos potilaalla on munuaisten tai maksan vajaatoimintaa.

### Biotransformaatio

Kanagliflotsiinin pääasiallinen metabolinen eliminaatioreitti on *O*-glukuronidaatio, sillä kanagliflotsiini glukuronoituu pääasiassa UGT1A9:n ja UGT2B4:n välityksellä kahdeksi inaktiiviseksi *O*-glukuronidimetaboliitiksi. Kanagliflotsiinin CYP3A4-välitteinen (oksidatiivinen) metabolia on ihmisellä vähäistä (noin 7 %).

Kanagliflotsiini ei *in vitro* -tutkimuksissa terapeuttisia pitoisuuksia suuremmilla pitoisuuksilla estänyt sytokromi P450 -entsyymejä CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 eikä CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 eikä indusoinut entsyymejä CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4. Kliinisesti oleellisia vaikutuksia CYP3A4-entsyymiin ei havaittu *in vivo* (ks. kohta 4.5).

### Eliminaatio

Kun terveille tutkittaville annettiin suun kautta kerta-annos [<sup>14</sup>C]kanagliflotsiinia, annetusta radioaktiivisesta annoksesta 41,5 % havaittiin ulosteessa kanagliflotsiininä, 7,0 % hydroksyloituneena metaboliittina ja 3,2 % eräänä *O*-glukuronidimetaboliittina. Kanagliflotsiinin enterohepaattinen kierto on hyvin vähäistä.

Noin 33 % annetusta radioaktiivisesta annoksesta erittyi virtsaan, pääasiassa *O*-glukuronidimetaboliitteina (30,5 %). Alle 1 % annoksesta erittyi muuttumattomana kanagliflotsiininä virtsaan. Kanagliflotsiiniannosten 100 mg ja 300 mg munuaispuhdistuma oli 1,30 ml/min – 1,55 ml/min.

Kanagliflotsiinin puhdistuma on vähäistä, sillä keskimääräinen systeeminen puhdistuma on terveille tutkittaville laskimoon tapahtuneen annon jälkeen noin 192 ml/min.

### Erityispopulaatioryhmät

#### *Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Avoimessa kerta-annostutkimuksessa selvitettiin 200 mg:n kanagliflotsiiniannosten farmakokinetiikkaa tutkittavilla, joilla oli eriasteista munuaisten vajaatoimintaa (luokiteltu Cockcroft–Gaultin kaavaan perustuvan CrCl:n perusteella) verrattuna terveisiin tutkittaviin. Tutkimuksessa oli mukana 8 tutkittavaa, joiden munuaisten toiminta oli normaali (CrCl ≥ 80 ml/min), 8 tutkittavaa, joilla oli lievää munuaisten vajaatoimintaa (CrCl 50 ml/min – < 80 ml/min), 8 tutkittavaa, joilla oli



keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl 30 ml/min – < 50 ml/min), ja 8 tutkittavaa, joilla oli vaikea-asteista munuaisten vajaatoimintaa (CrCl < 30 ml/min), sekä 8 tutkittavaa, joilla oli loppuvaiheen munuaistauti ja jotka saivat hemodialyysihoitoa.

Kanagliflotsiinin  $C_{\max}$  oli hieman suurentunut lievää (13 %), keskivaikeaa (29 %) ja vaikea-asteista (29 %) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla, mutta ei hemodialyysihoitoa saavilla tutkittavilla. Kanagliflotsiinin AUC plasmassa oli terveisiin tutkittaviin verrattuna suurentunut 17 % lievää, 63 % keskivaikeaa ja 50 % vaikea-asteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla, mutta oli samankaltainen loppuvaiheen munuaistautia sairastavilla ja terveillä tutkittavilla.

Kanagliflotsiinin poistuu elimistöstä hemodialyysissä vain hyvin vähäisessä määrin.

#### Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Kanagliflotsiinin  $C_{\max}$ - ja  $AUC_{\infty}$ -arvojen suhteen geometrinen keskiarvo oli Child–Pugh-luokan A (lievä maksan vajaatoiminta) potilailla 107 % ( $C_{\max}$ ) ja 110 % ( $AUC_{\infty}$ ) ja Child–Pugh-luokan B (keskivaikea maksan vajaatoiminta) potilailla 96 % ( $C_{\max}$ ) ja 111 % ( $AUC_{\infty}$ ) verrattuna tutkittaviin, joiden maksan toiminta oli normaali, kun heille annettiin 300 mg:n kerta-annos kanagliflotsiinia.

Näiden erojen ei katsota olevan kliinisesti merkityksellisiä. Child–Pugh-luokan C (vaikea-asteisesta) maksan vajaatoiminnasta ei ole kliinistä kokemusta.

#### Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat) potilaat

Iällä ei populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella ollut kliinisesti merkityksellistä vaikutusta kanagliflotsiinin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.2, 4.4 ja 4.8).

#### Pediatriiset potilaat

Kanagliflotsiinin farmakokineettisiä ominaisuuksia ei ole tutkittu pediatriisilla potilailla.

#### Muut erityispopulaatioryhmät

##### Farmakogenetiikka

Sekä UGT1A9:ssä että UGT2B4:ssä esiintyy geneettistä polymorfismia. Kliinisten tietojen yhdistetyssä analyysissä kanagliflotsiinin AUC-arvon todettiin suurentuneen 26 %, jos potilas oli UGT1A9\*1/\*3-kantaja, ja 18 %, jos potilas oli UGT2B4\*2/\*2-kantaja. Kanagliflotsiini-altistuksen tällainen suureneminen ei oletettavasti ole kliinisesti oleellista. Homotsygoottisuuden vaikutus (UGT1A9\*3/\*3, esiintyvyyden < 0,1 %) on todennäköisesti suurempi, mutta sitä ei ole tutkittu.

Sukupuoli, rotu/etninen tausta tai painoindeksi eivät populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella vaikuttaneet kliinisesti merkityksellisesti kanagliflotsiinin farmakokinetiikkaan.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja geenitoksisuutta koskevien konventionaalisten non-kliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Kanagliflotsiinilla ei todettu vaikutuksia rotan hedelmällisyyteen eikä alkion varhaiskehitykseen, kun altistus oli enimmillään 19-kertainen ihmiselle suurimmasta suositellusta annoksesta (maximum recommended human dose, MRHD) aiheutuvaan altistukseen nähden.

Systeemisillä altistuksilla, jotka olivat 73 kertaa ja 19 kertaa suurempia kuin kliininen altistus 100 mg:n ja 300 mg:n annoksilla, havaittiin rotilla tehdyssä alkion ja sikiön kehitystä koskevassa tutkimuksessa metatarsaaliluiden luutumisen hidastumista. Ei tiedetä, voiko luutumisen hidastuminen liittyä aikuisilla rotilla havaittuihin kanagliflotsiinin vaikutuksiin kalsiumhomeostaasiin. Luutumisen hidastumista havaittiin myös kanagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmän käytössä, ja tällainen vaikutus oli voimakkaampi kuin pelkkää metformiinia käytettäessä, kun kanagliflotsiini-altistus oli 43 kertaa suurempi kuin kliininen altistus 100 mg:n annoksesta ja 12 kertaa suurempi kuin kliininen altistus 300 mg:n annoksesta.

Pre- ja postnataalista kehitystä koskevassa tutkimuksessa naarasrotille gestaatiopäivästä 6 laktaatiopäivään 20 saakka annettu kanagliflotsiini alensi uros- ja naarasjälkeläisten painoa emolle toksisilla annoksilla > 30 mg/kg/vrk (altistukset  $\geq$  5,9-kertaiset ihmiselle suurimmasta suositellusta annoksesta aiheutuvaan kanagliflotsiinialtistukseen nähden). Emoon kohdistunut toksisuus rajoittui painokehityksen heikentymiseen.

Kanagliflotsiinia syntymän jälkeen päivästä 1 päivään 90 saakka saaneilla nuorilla rotilla tehdyssä tutkimuksessa ei todettu lisääntyneitä herkkyitä verrattuna aikuisilla rotilla havaittuihin vaikutuksiin. Munuaisaltaan laajenemista havaittiin kuitenkin tämän suhteen vaikutuksettomilla annoksilla (No Observed Effect Level, NOEL), kun kliiniset altistukset olivat 2,4 kertaa suurempia kuin kliininen altistus 100 mg:n annoksista ja 0,6 kertaa suurempia kuin kliininen altistus 300 mg:n annoksista, eikä se korjautunut täysin noin 1 kuukauden palautumisjakson aikana. Nuorilla rotilla todetut pitkittyneet munuaislöydökset liittyivät todennäköisimmin kehittyvän rotan munuaisten heikompaan kykyyn käsitellä kanagliflotsiinin lisäämiä virtsatilavuuksia, koska rotan munuaisten toiminnallinen kypsyminen jatkuu 6 viikon ikään saakka.

Kanagliflotsiini ei lisännyt kasvainten ilmaantuvuutta uros- ja naarashiirille 2 vuotta kestäneessä tutkimuksessa annoksilla 10, 30 ja 100 mg/kg. Suurimmasta annoksesta 100 mg/kg aiheutui AUC-altistuksen perusteella enimmillään 14-kertainen altistus verrattuna kliiniseen 300 mg:n annokseen. Kanagliflotsiini lisäsi urosrotilla kivesten Leydigin solukasvainten ilmaantuvuutta kaikilla tutkituilla annoksilla (10, 30 ja 100 mg/kg). Pienin annos 10 mg/kg on AUC-altistuksen perusteella noin 1,5-kertainen verrattuna kliiniseen 300 mg:n annokseen. Suuremmat uros- ja naarasrotille annetut kanagliflotsiiniannokset (100 mg/kg) suurensivat feokromosytoomien ja munuaisten tubuluskasvainten ilmaantuvuutta. Feokromosytoomien ja munuaisten tubuluskasvainten suhteen vaikutuseton annos (NOEL) 30 mg/kg/vrk on AUC-altistuksen perusteella noin 4,5-kertainen verrattuna altistukseen kliinisellä vuorokausiannoksella 300 mg. Leydigin solukasvainten, munuaisten tubuluskasvainten ja feokromosytoomien katsotaan prekliinisten ja kliinisten mekanististen tutkimusten perusteella olevan rotalle tyypillisiä. Kanagliflotsiinista rotalle aiheutuvat munuaisten tubuluskasvaimet ja feokromosytoomat vaikuttavat johtuvan hiilihydraattien imeytymishäiriöstä rotan suolistossa kanagliflotsiinin aiheuttaman suoliston SGLT1:tä estävän vaikutuksen seurauksena. Ihmisellä ei ole mekanistisissa tutkimuksissa todettu hiilihydraattien imeytymishäiriötä, kun kanagliflotsiinia on annettu enimmillään kaksinkertaisesti suurin kliinisesti suositeltu annos. Leydigin solukasvaimet liittyvät luteinisoivan hormonin (LH) lisääntymiseen, mikä on Leydigin solukasvaimien kehittymistä rotalla tunnetusti lisäävä tekijä. 12 viikkoa kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa stimuloimattoman LH:n pitoisuus ei suurentunut kanagliflotsiinihoitoa saaneilla miespotilailla.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Laktoosi, vedetön  
Mikrokiteinen selluloosa  
Hydroksipropyyliselluloosa  
Kroskarmelloosinatrium  
Magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi  
Titaanidioksidi (E 171)  
Makrogoli 3350  
Talkki

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

2 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Perforoitu yksittäispakattu polyvinylikloridi/alumiiniläpipainopakkaus (PVC/Alu)  
Pakkauskoot 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 ja 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/13/884/005 (10 tablettia)  
EU/1/13/884/006 (30 tablettia)  
EU/1/13/884/007 (90 tablettia)  
EU/1/13/884/008 (100 tablettia)

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15. marraskuuta 2013

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava ensimmäinen tätä valmistetta koskeva määräaikainen turvallisuuskatsaus 6 kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä. Sen jälkeen myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportalissa.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

### **LIITE III**

## **MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

## **ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

### **ULKOKOTELO**

#### **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Invokana 100 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Invokana 300 mg kalvopäällysteiset tabletit  
kanagliflotsiini

#### **2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää kanagliflotsiinihemihydraattia määrän, joka vastaa 100 mg:aa kanagliflotsiinia.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää kanagliflotsiinihemihydraattia määrän, joka vastaa 300 mg:aa kanagliflotsiinia.

#### **3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia.  
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

#### **4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen.  
10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

#### **5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

#### **6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

#### **7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

#### **8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP



**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

invokana 100 mg  
invokana 300 mg

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSET**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Invokana 100 mg tabletit

Invokana 300 mg tabletit

kanagliflotsiini

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

**Invokana 100 mg kalvopäällysteiset tabletit**

**Invokana 300 mg kalvopäällysteiset tabletit**

kanagliflotsiini

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Invokana on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Invokana-tabletteja
3. Miten Invokana-tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Invokana-tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Invokana on ja mihin sitä käytetään**

Invokana sisältää vaikuttavana aineena kanagliflotsiinia, joka kuuluu suun kautta otettavien veren glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden ryhmään.

Suun kautta otettavia veren glukoosipitoisuutta pienentäviä lääkkeitä käytetään aikuisille tyypin 2 diabeteksen hoitoon.

Tämä lääke vaikuttaa lisäämällä sokerin poistumista elimistöstä virtsan mukana. Tämä vähentää veressä olevaa sokerimäärää.

Invokanaa voidaan käyttää ainoana lääkkeenä tai yhdistelmänä muiden lääkkeiden kanssa, joita saatat käyttää tyypin 2 diabeteksen hoitoon (tällaisia lääkkeitä ovat metformiini, insuliini, DPP-4:n estäjät [esim. sitagliptiini, saksagliptiini tai linagliptiini], sulfonyyliureat [esim. glimepiridi tai glipitsidi] tai pioglitatsoni), jotka pienentävät veren sokeripitoisuutta. Saatat käyttää jo ennestään yhtä tai useampaa näistä tyypin 2 diabeteksen hoitoon käytettävistä lääkkeistä.

On tärkeää myös edelleen noudattaa lääkärin tai sairaanhoitajan antamia ohjeita ruokavaliosta ja liikunnasta.

### **Mikä tyypin 2 diabetes on?**

Tyypin 2 diabetes on sairaus, jossa elimistö ei tuota riittävästi insuliinia tai elimistön tuottama insuliini ei toimi asianmukaisella tavalla. Elimistössä voi myös muodostua liikaa sokeria. Jos näin tapahtuu, sokeri (glukoosi) kertyy vereen. Tämä voi johtaa vakaviin sairauksiin, kuten sydäntautiin, munuaistautiin, sokeuteen ja amputaatioihin.

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Invokana-tabletteja

### Älä ota Invokana-tabletteja

- jos olet allerginen kanagliflotsiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat tätä lääkettä ja hoidon aikana

- miten voit ehkäistä elimistön kuivumistilan
- jos sinulla on tyyppin 1 diabetes (elimistösi ei tuota insuliinia). Invokanaa ei saa käyttää tämän sairauden hoitoon.
- jos painosi laskee nopeasti tai sinulla on pahoinvointia, oksentelua, mahakipua, voimakasta janoa, hengityksesi on nopeaa ja syvää, sekavuutta, epätavallista uneliaisuutta tai väsymystä, hengityksesi haisee makealle tai suussasi on makea tai metallin maku tai virtsasi tai hikiäsi haju muuttuu, ota yhteyttä lääkäriin tai mene heti lähimpään sairaalaan. Nämä saattavat olla diabeettisen ketoasidoosin oireita. Diabeettinen ketoasidoosi on tila, jota voi esiintyä diabeteksen yhteydessä, koska virtsan tai veren ketoainepitoisuus suurenee. Tämä voidaan todeta veri- ja virtsakokeen avulla. Diabeettisen ketoasidoosin kehittymisen riski saattaa olla suurempi pitkäkestoisen paastoamisen, liiallisen alkoholinkulutuksen, elimistön nestevajauksen, insuliiniannoksen äkillisen pienentämisen tai suuren leikkauksen tai vakavan sairauden takia suurentuneen insuliinintarpeen vuoksi.
- jos sinulla on diabeettinen ketoasidoosi (diabeteksen komplikaatio, johon liittyy korkea veren sokeripitoisuus, nopea painon lasku, pahoinvointia tai oksentelua). Invokanaa ei saa käyttää tämän tilan hoitoon.
- jos sinulla on vaikea-asteinen munuaisten toimintahäiriö tai saat dialyysihoitoa
- jos sinulla on vaikea-asteinen maksan toimintahäiriö
- jos sinulla on joskus ollut vakava sydäntauti tai aivohalvaus
- jos käytät verenpainetta alentavia lääkkeitä (verenpainelääkkeitä) tai sinulla on joskus ollut matala verenpaine (hypotensio). Ks. lisätietoja jäljempänä kohdasta ”Muut lääkevalmisteet ja Invokana”.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai et ole varma), kysy asiasta lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta ennen tämän lääkkeen käyttämistä.

### Munuaisten toiminta

Munuaisten toiminta tarkistetaan verikokeella ennen hoidon aloittamista tällä lääkkeellä sekä hoidon aikana.

### Virtsan glukoosipitoisuus

Virtsan sokerikoe (glukoosi) on positiivinen tämän lääkkeen käytön aikana sen vaikutustavan vuoksi.

### Lapset ja nuoret

Invokanaa ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

### Muut lääkevalmisteet ja Invokana

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Näin siksi, että tämä lääke voi muuttaa muiden lääkkeiden vaikutuksia. Myös jotkut muut lääkkeet voivat muuttaa tämän lääkkeen vaikutusta.

Kerro lääkärille erityisesti, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- muita diabeteslääkkeitä, joko insuliinia tai sulfonyyliureaa (esim. glimepiridiä tai glipitsidiä), sillä lääkäri saattaa päättää pienentää annostasi, jotta voidaan välttää veren sokeripitoisuuden liiallinen pieneminen (hypoglykemia)
- verenpaineen alentamiseen käytettäviä lääkkeitä (verenpainelääkkeitä), kuten nesteenoistolääkkeitä (joita käytetään poistamaan liiallista nestettä kehosta ja kutsutaan diureeteiksi), koska tämä lääke voi myös alentaa verenpainetta poistamalla kehosta liiallista

nestettä. Liian suuren nestemäärän poistumisen mahdolliset oireet on lueteltu kohdan 4 ”Haittavaikutukset” alussa.

- mäkikuismaa (masennuksen hoitoon käytettävä rohdosvalmiste)
- karbamatsepiinia, fenytoiinia tai fenobarbitaalia (kouristuskohtausten hoitoon käytettäviä lääkkeitä)
- efavirensiä tai ritonaviiria (HIV-infektion hoitoon käytettävä lääke)
- rifampisiinia (tuberkuloosin hoitoon käytettävä antibiootti)
- kolestyramiinia (veren kolesterolipitoisuuden pienentämiseen käytettävä lääke), ks. kohta 3 ”Tämän lääkkeen ottaminen”
- digoksiinia tai digitoksiinia (tiettyjen sydämen toimintahäiriöiden hoitoon käytettävä lääke). Veren digoksiini- tai digitoksiinipitoisuus saattaa olla tarpeen tarkistaa, jos näitä lääkkeitä käytetään Invokana-tablettien kanssa.
- dabigatraania (verenhennuslääke, joka vähentää veritulppien muodostumisen riskiä).

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä tai sen käytön jatkamista. Invokanaa ei saa käyttää raskauden aikana. Kysy lääkäriltä mahdollisimman pian raskauden varmistuttua, mikä on paras tapa lopettaa Invokana-hoito ja pitää verensokeripitoisuus hallinnassa raskauden aikana.

Jos imetät, et saa käyttää tätä lääkettä. Keskustele lääkärin kanssa, pitääkö sinun lopettaa tämän lääkkeen käyttö vai lopettaa imetys.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Invokana ei vaikuta tai vaikuttaa hyvin vähän auton tai polkupyörän ajokykyyn ja työkalujen tai koneiden käyttökykyyn. Huimausta ja outoa, epätodellista oloa on kuitenkin raportoitu, ja nämä saattavat vaikuttaa auton ja polkupyörän ajokykyyn sekä työkalujen ja koneiden käyttökykyyn.

Invokanan ottaminen diabeteksen hoitoon käytettävien sulfonyyliureoiksi kutsuttujen lääkkeiden (esim. glimepiridi tai glipitsidi) tai insuliinin kanssa voi suurentaa matalan veren sokeripitoisuuden (hypoglykemian) riskiä. Sen oireita ovat näön sumeneminen, huulien kihelmöinti, vapina, hikoilu, kalpeus, mielialan muutos tai ahdistuneisuuden tai sekavuuden tunne. Tämä saattaa vaikuttaa ajokykyyn tai kykyyn ajaa polkupyörää sekä käyttää työkaluja tai koneita. Ota mahdollisimman pian yhteyttä lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu matalan verensokeripitoisuuden oireita.

### **Invokana sisältää laktoosia**

Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

## **3. Miten Invokana-tabletteja otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

### **Kuinka monta tablettia otat**

- Invokana-aloitusannos on yksi 100 mg:n tabletti joka päivä. Lääkäri päättää, suurennetaanko annoksesi 300 mg:aan.
- Lääkäri saattaa rajoittaa annoksen 100 mg:aan, jos sinulla on munuaisten toimintahäiriöitä.
- Lääkäri määrää sinulle sopivan annoksen.

### **Tämän lääkkeen ottaminen**

- Niele tabletti kokonaisuutena ja juo sen yhteydessä puoli lasillista vettä.
- Voit ottaa tabletin ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan. Tabletti on parasta ottaa ennen päivän ensimmäistä ateriaa.

- Pyri ottamaan tabletti aina samaan aikaan päivästä, näin sinun on helpompi muistaa sen ottaminen.
- Jos lääkäri on määrännyt kanagliflotsiinia ja käytät jotakin sappihappoja sitovaa lääkettä, kuten kolestyramiinia (veren kolesterolipitoisuutta pienentäviä lääkkeitä), sinun pitää ottaa kanagliflotsiini vähintään 1 tuntia ennen sappihappoja sitovaa lääkettä tai 4–6 tuntia sen ottamisen jälkeen.

Lääkäri saattaa määrätä Invokana-hoidon yhdistelmänä toisen veren glukoosipitoisuutta pienentävän lääkevalmisteen kanssa. Muista ottaa kaikki lääkkeet lääkärin antaman ohjeen mukaan, jotta saat niistä terveytesi kannalta parhaan tuloksen.

### **Ruokavalio ja liikunta**

Sinun on edelleen noudatettava diabeteksen hoidossa lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan antamia ohjeita ruokavaliosta ja liikunnasta. Jos noudatat diabeetikon painonhallintaohjelmaa, sen jatkaminen tämän lääkkeen käytön aikana on erityisen tärkeää.

### **Jos otat enemmän Invokanaa kuin sinun pitäisi**

Jos otat tätä lääkettä enemmän kuin sinun pitäisi, käänny heti lääkärin puoleen.

### **Jos unohdat ottaa Invokanaa**

- Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti kun muistat. Jos pian on kuitenkin jo aika ottaa seuraava annos, jätä unohtunut annos ottamatta.
- Älä ota kaksinkertaista annosta (kahta annosta samana päivänä) korvataksesi unohtamasi annoksen.

### **Jos lopetat Invokana-tablettien otton**

Jos lopetat tämän lääkkeen käytön, veren sokeripitoisuus saattaa suurentua. Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

### **Jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista, lopeta Invokanan ottaminen ja mene mahdollisimman pian lääkäriin:**

#### **Elimistön kuivuminen (melko harvinainen, saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta)**

- liiallinen nesteen poistuminen elimistöstä (elimistön kuivuminen). Tällaista esiintyy useammin iäkkäillä potilailla (75-vuotiailla ja vanhemmilla) sekä potilailla, joilla on munuaisten toimintahäiriöitä tai jotka käyttävät nesteenpoistolääkkeitä (diureetteja).

Elimistön kuivumisen mahdollisia oireita ovat:

- pyörrytyksen tai huimauksen tunne
- pyörtyminen tai huimauksen tai heikotuksen tunne, kun nouset seisomaan
- hyvin kuiva tai tahmea suu, voimakas janon tunne
- voimakas heikotuksen tai väsymyksen tunne
- niukka tai loppunut virtsan erityys
- nopea sydämensyke.

### **Jos sinulla on jokin seuraavista haittavaikutuksista, ota heti yhteyttä lääkäriin tai mene lähimpään sairaalaan:**

#### **Diabeettinen ketoasidoosi (harvinainen, saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 1 000:sta)**

Seuraavat ovat diabeettisen ketoasidoosin oireita (ks. myös kohta 2 Varoitukset ja varotoimet):

- suurentunut virtsan tai veren ketoainepitoisuus
- nopea painon lasku

- pahoinvointi tai oksentelu
- mahakipu
- voimakas jano
- nopea ja syvä hengitys
- sekavuus
- epätavallinen uneliaisuus tai väsymys
- hengityksen makea haju, makea tai metallinen maku suussa tai virtsan tai hien hajun muuttuminen.

Näitä oireita saattaa esiintyä verensokeripitoisuuksista riippumatta. Lääkäri saattaa päättää lopettaa Invokana-hoidon tilapäisesti tai kokonaan.

**Jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista hättävistä vaikutuksista, kerro siitä lääkärille mahdollisimman pian:**

**Hypoglykemia (hyvin yleinen, saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä)**

- matala verensokeripitoisuus (hypoglykemia), kun tätä lääkettä käytetään yhdessä insuliinin tai sulfonyyliurean (esim. glimepiridin tai glipitsidin) kanssa.  
Matalan verensokeripitoisuuden mahdollisia oireita ovat:
  - näön sumeneminen
  - huulien kihelmöinti
  - vapina, hikoilu, kalpeus
  - mielialan muutokset tai ahdistuneisuuden tai sekavuuden tunne.

Lääkäri kertoo, miten matalaa verensokeripitoisuutta hoidetaan ja miten on toimittava, jos sinulla on jokin edellä mainituista oireista.

**Muita hättävistä vaikutuksista:**

**Hyvin yleiset**

- emättimen hiivainfektio.

**Yleiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä)**

- siittimen tai esinahan ihottuma tai punoitus (hiivainfektio)
- virtsatieinfektiot
- muutokset virtsaamisessa (mukaan lukien tihentynyt virtsaamistarve tai suurempi virtsamäärä, voimakas virtsaamistarve, virtsaamistarve öisin)
- ummetus
- janon tunne
- pahoinvointi
- verikokeissa voidaan todeta muutoksia veren rasvapitoisuudessa (kolesteroli- tai triglyseridipitoisuudessa) ja veren punasolun määrän (hematokriitin) lisääntymistä.

**Melko harvinaiset**

- ihottuma tai ihon punoitus, joka voi olla kutisevaa ja siihen voi liittyä näppylöitä, märän erittymistä ja rakkuloita
- nokkosihottuma
- verikokeissa voidaan todeta munuaisten toimintaan (kreatiniini tai urea) tai kaliumpitoisuuteen liittyviä muutoksia
- verikokeissa voidaan todeta suurentunut veren fosfaattipitoisuus
- luunmurtumat
- munuaisten vajaatoiminta (lähinnä seurausta liiallisesta nesteiden poistumisesta elimistöstä).

**Tuntematon**

- vaikea-asteiset allergiset reaktiot (joita voivat olla kasvojen, huulten, suun, kielen tai kurkun turpoaminen, mistä saattaa aiheutua hengitys- tai nielemisvaikeuksia).



## **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Invokana-tablettien säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja kartonkikotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä Invokanaa, jos pakkaus on vaurioitunut tai jos siinä on merkkejä, että se on avattu aiemmin.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Invokana sisältää**

- Vaikuttava aine on kanagliflotsiini.
  - Yksi tabletti sisältää 100 mg tai 300 mg kanagliflotsiinia.
- Muut aineet ovat:
  - tabletin ydin: kroskarmelloosinatrium, hydroksipropyyliselluloosa, vedetön laktoosi, magnesiumstearaatti ja mikrokiteinen selluloosa
  - kalvopäällyste: makrogoli (3350), polyvinyylialkoholi, talkki ja titaanidioksidi (E 171). 100 mg tabletit sisältävät myös keltaista rautaoksidia (E 172).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

- Invokana 100 mg kalvopäällysteiset tabletit (tabletit) ovat keltaisia, kapselinmuotoisia, pituudeltaan 11 mm, ja niissä on merkintä ”CFZ” toisella puolella ja ”100” vastakkaisella puolella.
- Invokana 300 mg kalvopäällysteiset tabletit (tabletit) ovat valkoisia, kapselinmuotoisia, pituudeltaan 17 mm, ja niissä on merkintä ”CFZ” toisella puolella ja ”300” vastakkaisella puolella.

Invokanaa on saatavana perforoiduissa yksittäispakatuissa PVC/alumiiniläpipainopakkauksissa. Pakkauskoot ovat 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 ja 100 x 1 tabletin kartonkipakkaukset.

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija**

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

### **Valmistaja**

Janssen-Cilag SpA  
Via C. Janssen

04100 Borgo San Michele  
Latina  
Italia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
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

**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.: +36 1 884 2858

**Malta**

AM MANGION LTD.  
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta  
MT-Ħal-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. Hżeczka 24  
PL-02-135 Warszawa  
Tel.: +48 22 237 60 00

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG  
United Kingdom  
Tel: +44 1 494 567 444

**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 Κρανιδιώτη 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

**Portugal**

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

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Str. Tipografilor nr. 11-15  
Clădirea S-Park, Corp A2, Etaj 5  
013714 București, ROMÂNIA  
Tel: +40 21 207 1800

**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 1 494 567 444

**Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi {kuukausi VVVV}**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta  
<http://www.ema.europa.eu/>.