

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Invokana 100 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg kanagliflozinnak megfelelő kanagliflozin-hemihidrát tablettánként.

Ismert hatású segédanyag(ok):

39,2 mg laktóz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)

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

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Invokana 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, 18 éves és idősebb felnőtteknél a szénhidrátanyagcsere-egyensúly javítására javallott, az alábbiak szerint:

Monoterápia

Amikor önmagában a diéta és a testmozgás nem biztosít kellő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyt az olyan betegeknél, akiknél a metformin alkalmazását intolerancia vagy ellenjavallatok miatt nem tartják megfelelőnek.

Kiegészítő kezelés

Kiegészítő kezelésként más, vércukorszint-csökkentő gyógyszerekkel, beleértve az inzulint is, amikor ezek a kezelések a diéta és a testmozgás mellett nem biztosítanak kellő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyt (lásd 4.4, 4.5 és 5.1 pontokban a különböző kiegészítő kezelések elérhető adatait).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A kanagliflozin javasolt kezdő adagja naponta egyszer 100 mg. A 100 mg kanagliflozint toleráló betegeknél, akiknek a számított glomerulus filtrációs rátája (estimated glomerular filtration rate; eGFR) ≥ 60 ml/perc/ml/perc/1,73 m² vagy kreatinin-clearance (CrCl) értéke ≥ 60 ml/perc, az adag

naponta egyszer szájon át alkalmazott 300 mg-ra emelhető, amennyiben szorosabb szénhidrátanyagcsere kontrollra van szükség (lásd alább és 4.4 pont).

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

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

Idősek (≥ 65 éves)

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

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Az adag módosítása nem szükséges olyan betegeknél, akiknek az eGFR értéke $60 \text{ ml/perc}/1,73\text{m}^2 - < 90 \text{ ml/perc}/1,73\text{m}^2$ vagy CrCl-e $60 \text{ ml/perc} - < 90 \text{ ml/perc}$.

A kanagliflozint nem szabad elkezdni olyan betegeknél, akiknek az eGFR értéke $< 60 \text{ ml/perc}/1,73\text{m}^2$ vagy CrCl-e $< 60 \text{ ml/perc}$. A kanagliflozin adagját naponta egyszer 100 mg-ra kell módosítani vagy ezt az adagot kell fenntartani a kanagliflozint toleráló olyan betegeknél, akiknek az eGFR értéke tartósan $60 \text{ ml/perc}/1,73\text{m}^2$ vagy CrCl-e 60 ml/perc alá esik. A kanagliflozin-kezelést abba kell hagyni olyan betegeknél, akiknek az eGFR értéke tartósan $45 \text{ ml/perc}/1,73\text{m}^2$ alatt van vagy CrCl-e tartósan $< 45 \text{ ml/perc}$ alatt van (lásd 4.4, 4.8, 5.1 és 5.2 pont).

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

Májkárosodásban szenvedő betegek

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

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

Gyermekek

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

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra

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

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

4.3 Ellenjavallatok

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános tudnivalók

Az Invokana-t 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek körében nem vizsgálták, ezért ilyen betegnél alkalmazása nem ajánlott.

Az Invokana nem alkalmazható diabeteses ketoacidosis kezelésére, mivel ilyen körülmények között nem hatásos.

Alkalmazása vesekárosodásban szenvedő betegeknél

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

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

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

A veseműködés monitorozása az alábbiak szerint javasolt:

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

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

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

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

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

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

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

Diabeteses ketoacidosis

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

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

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

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

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

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

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

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

Emelkedett haematocrit-érték

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

Idősek (> 65 éves)

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

Gombás genitális fertőzések

Összehangban a nátrium-glükóz ko-transzporter 2 (sodium glucose co-transporter 2; SGLT2) gátló hatásmechanizmussal, az UGE emelkedett, klinikai vizsgálatokban nőknél vulvovaginalis candidiasist, férfiaknál balanitis vagy balanoposthitis jelentettek (lásd 4.8 pont). A fertőzés nagyobb valószínűséggel alakult ki korábban gombás genitális fertőzésben szenvedő nőknél és férfiaknál. Balanitis vagy balanoposthitis elsősorban circumcisió után nem esett férfiaknál fordult elő. Ritka esetekben phimosiszt jelentettek, és egyes esetekben circumcisiót végeztek. A gombás genitális fertőzések többségét az Invokana-kezelés folytatása mellett az orvos által rendelt vagy a beteg által választott helyi gombaellenes készítményekkel kezelték.

Szívelégtelenség

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

Laboratóriumi vizeletvizsgálatok

Hatásmechanizmusa következtében a kanagliflozint szedő betegek vizeletének glükóz vizsgálata pozitív.

Laktóz intolerancia

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

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Farmakodinámiás kölcsönhatások

Diuretikumok

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

Inzulin és az inzulin szekréciót fokozó gyógyszerek

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

Farmakokinetikai kölcsönhatások

Más gyógyszerek hatása a kanagliflozinra

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

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

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

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

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

A kanagliflozin más gyógyszerekre gyakorolt hatásai

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

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

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

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

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

A gyógyszer/laboratóriumi vizsgálatok eredményeire kifejtett zavaró hatás

1,5-anhidroglucitol (1,5 AG) mérése

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

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

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

Szoptatás

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

Termékenység

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A kanagliflozin biztonságosságát 10 285, 2-es típusú diabetesben szenvedő beteg esetében értékelték, beleértve 100 mg kanagliflozinnal kezelt 3139 és 300 mg kanagliflozinnal kezelt 3506 beteget, akik a gyógyszert kilenc, kettős-vak, kontrollos fázis III klinikai vizsgálat során kapták.

A biztonságosság és tolerálhatóság elsődleges értékelését négy, 26 hetes placebo-kontrollos klinikai vizsgálat (monoterápia és metformin, metformin és egy szulfonilureát valamint metformin és pioglitazont kiegészítő kezelés) összesített adatán (n = 2313) végezték. A kezelés alatt leggyakrabban jelentett mellékhatások voltak: hypoglykaemia inzulinnal vagy egy szulfonilureával kombinált kezelés

esetén, vulvovaginalis candidiasis, húgyúti fertőzés és polyuria vagy pollakisuria (azaz: gyakori vizelés). A mellékhatások, amelyek ezekben a vizsgálatokban a kanagliflozin-kezelést kapó összes beteg $\geq 5\%$ -ánál vezettek a kezelés abbahagyásához: vulvovaginalis candidiasis (nőbetegek 0,7%-a) és balanitis vagy balanoposthitis (férfi betegek 0,5%-a) voltak. A jelentett mellékhatások értékelésére, a mellékhatások beazonosítása érdekében további biztonságossági értékeléseket a kanagliflozin teljes vizsgálati programjából (placebo- és aktív kontrollos vizsgálatok) származó adatok (beleértve a hosszútávú adatokat) felhasználásával végeztek (lásd 1. táblázat) (lásd 4.2, 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A négy, 26 hetes placebo-kontrollos klinikai vizsgálat (n = 2313) összesített elemzésekor az alábbi, 1. táblázatban felsorolt mellékhatásokat azonosították. A kanagliflozin forgalomba hozatalát követő, világszerte történő alkalmazása során jelentett mellékhatásokat szintén a táblázat tartalmazza. Az alább felsorolt mellékhatások gyakoriság és szervrendszeri (system organ class, SOC) kategória szerint kerültek osztályozásra. A gyakoriság meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

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

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

nem gyakori	emelkedett szérumban kreatinin ^{**k} , emelkedett szérumban húgysav ^{**l} , emelkedett szérumban kálium ^{**m} , emelkedett szérumban foszfát ⁿ
-------------	--

* volumen-deplécióval összefüggő; lásd 4.4 pont

** lásd 4.4 pont

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

Válogatott mellékhatások leírása

A volumen-deplécióval összefüggő mellékhatások

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

A kizárólagosan kardiovaszkuláris irányú vizsgálatban, amelyben a betegek általában idősebbek voltak és a diabéteszsel összefüggő szövödmények aránya magasabb volt, a volumen-deplécióval összefüggő mellékhatások aránya a 100 mg kanagliflozin mellett 2,8%, a 300 mg kanagliflozin mellett 4,6% és a placebo esetén 1,9% volt.

Ezekkel a mellékhatásokkal összefüggő kockázati tényezők értékelésére nyolc, kontrollos, fázis III, a kanagliflozin mindkét adagjával folytatott vizsgálat nagyobb összesített elemzését (N = 9439) végeztek. Ebben az összesített elemzésben ezeknek a mellékhatásoknak a gyakorisága általában magasabb volt kacs-diuretikumokkal kezelt betegek, a vizsgálat megkezdésekor eGFR $30 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2 - < 60 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2$ értékű betegek illetve ≥ 75 éves betegek esetén. A kacs-diuretikumokkal kezelt betegeknél a gyakoriság kanagliflozin 100 mg-mal 3,2%, kanagliflozin 300 mg-mal 8,8% volt, összevetve a kontroll csoportban észlelt 4,7%-kal. A vizsgálat megkezdésekor eGFR $30 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2 - < 60 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2$ értékű betegek esetén a gyakoriság a kanagliflozin 100 mg-mal 4,8%, a kanagliflozin 300 mg-mal 8,1% volt, összevetve a kontroll csoportban észlelt 2,6%-kal. A 75 éves vagy idősebb betegeknél a gyakoriság a kanagliflozin 100 mg-mal 4,9%, a

kanagliflozin 300 mg-mal 8,7% volt, összevetve a kontroll csoportban észlelt 2,6%-kal (lásd 4.2 és 4.4 pont).

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

Hypoglykaemia inzulinhoz vagy inzulin szekréciót fokozó gyógyszerhez kiegészítésként adott kezelés esetén

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

Gombás genitális fertőzések

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

Candidás balanitist vagy balanoposthitist jelentettek a 100 mg kanagliflozinnal és 300 mg kanagliflozinnal kezelt férfi betegek 4,2%, illetve 3,7%-ánál a placebóval kezelt férfi betegek 0,6%-ához képest. A kanagliflozint szedő férfi betegek 0,9%-ának volt egynél több fertőzése. Összességében candidás balanitis vagy balanoposthitis miatt a férfi betegek 0,5%-a hagyta abba a kanagliflozin-kezelést. Ritka esetekben phimosiszt jelentettek és egyes esetekben circumcisiót végeztek (lásd 4.4 pont).

Húgyúti fertőzések

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

Csonttörés

Egy kardiovaszkuláris irányú vizsgálatba bevont 4327, ismert vagy magas kardiovaszkuláris kockázatú beteg esetén a csonttörés gyakorisága 1,6/; 1,6/ és 1,1/100 betegév volt a 100 mg kanagliflozin, a 300 mg kanagliflozin és a placebo expozíciókor, a csonttörés kapcsán megfigyelhető aránytalanság elsősorban a kezelés első 26 hetében alakult ki. Más, kanagliflozinnal végzett, 2-es típusú diabetes irányú vizsgálatokban, melyekbe megközelítőleg 5800 fős, diabetesben szenvedő átlagpopulációt vontak be, nem volt megfigyelhető különbség a csonttörés kockázatában a kontrollhoz képest. A kanagliflozin 104 hetes kezelést követően nem befolyásolta károsan a csont ásványianyag-sűrűségét.

Különleges betegcsoportok

Idősek (≥ 65 éves)

Nyolc, placebo-kontrollos és aktív-kontrollos vizsgálat összevont elemzéskor az időskorú betegek biztonságossági profilja általánosságban azonos volt a fiatalabb betegekével. A ≥ 75 éves betegeknel magasabb a volumen-deplécióval összefüggő mellékhatások (pl. posturalis szédülés, orthostaticus hypotensio, hypotensio) gyakorisága, 4,9%, 8,7% és 2,6% volt a 100 mg kanagliflozin, a 300 mg kanagliflozin-kezelést kapó betegeknel, illetve a kontroll-csoportban. Az eGFR csökkenését (-3,6% és

-5,2%) jelentették a 100 mg kanagliflozin és a 300 mg kanagliflozin esetében, a kontroll-csoporthoz (-3,0%) képest (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Vesekárosodásban szenvedő betegek (eGFR < 60 ml/perc/1,73 m² vagy CrCl < 60 ml/perc)

Olyan betegeknél, akiknek a vizsgálat megkezdésekor az eGFR értéke < 60 ml/perc/1,73 m² vagy CrCl-e < 60 ml/perc a volumen-deplációval összefüggő mellékhatások (pl.: posturalis szédülés, orthostaticus hypotensio, hypotensio) incidenciája magasabb, 4,7%, 8,1% és 1,5% volt a kanagliflozin 100 mg, a kanagliflozin 300 mg, illetve a placebo-kezelés mellett (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Az emelkedett szérumban káliumszint teljes előfordulási gyakorisága magasabb volt a közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegek esetén, a gyakoriság 7,5%, 12,3% és 8,1% volt a kanagliflozin 100 mg, a kanagliflozin 300 mg illetve a placebo-kezelés mellett. Általánosságban az emelkedések átmenetiek voltak, és nem igényeltek speciális kezelést.

A szérumban kreatinin 10-11%-os illetve a BUN megközelítőleg 12%-os emelkedését figyelték meg a kanagliflozin mindkét adagjával. A kezelés alatt bármikor az eGFR nagyobb mértékű csökkenését (> 30%) mutató betegek aránya 9,3%, 12,2% és 4,9% volt a kanagliflozin 100 mg, a kanagliflozin 300 mg illetve a placebo-kezelés mellett. A vizsgálat végpontjában a kanagliflozin 100 mg-mal kezelt betegek 3,0%-ának, a kanagliflozin 300 mg-mal kezelt betegek 4,0%-ának és a placebóval kezelt betegek 3,3%-ának voltak ilyen csökkent értékei (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben** található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

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

Terápia

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antidiabetikus terápia, egyéb vércukorszint-csökkentő gyógyszerek, kivéve inzulinok, ATC kód: A10BX11.

Hatásmechanizmus

A proximális renális tubulusokban expresszált SGLT2 transzporter felelős a tubulusokban filtrálódott glükóz reabszorpciójának legnagyobb részéért. A diabetes mellitusban szenvedő betegeknél kimutatták a megemelkedett renális glükóz-reabszorpciót, ami hozzájárulhat a tartósan emelkedett vércukorszintekhez. A kanagliflozin az SGLT2 orálisan aktív inhibitora. Az SGLT2 gátlásával a kanagliflozin csökkenti a filtrálódott glükóz reabszorpcióját, valamint a glükóz renális küszöbértékét (renal threshold for glucose; RT_G), és ezáltal növeli az UGE-t, ezzel az inzulintól független

mechanizmussal csökkentve az emelkedett vércukorszinteket a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél. Az SGLT2 gátlással megnövekedett UGE egyúttal ozmotikus diurézishez, a diuretikus hatás pedig a szisztolés vérnyomás csökkenéséhez vezet. Az UGE-növekedés kalóriavesztést és ezáltal testsúlycsökkenést eredményez, amint azt kimutatták 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegekkel végzett vizsgálatokban.

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

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

Farmakodinámiai hatások

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

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Kilenc, az Invokana szénhidrátanyagcsere-egyensúlyra gyakorolt hatását értékelő kettős-vak, kontrollált klinikai hatásossági és biztonságossági vizsgálatban összesen 10 285, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő beteg vett részt. A rasszok szerinti megoszlás a következő volt: 72% fehér, 16% ázsiai, 4% fekete bőrű és 8% egyéb csoportba tartozó. A betegek 16%-a volt hispán. A betegek megközelítőleg 58%-a volt férfi. A betegek átlagos életkora 59,6 év volt (21 évestől 96 éves tartományban), 3082 beteg életkora volt ≥ 65 év, és 510 betegé volt ≥ 75 év. A testtömegindex (Body Mass Index; BMI) a betegek 58%-ánál volt ≥ 30 kg/m². A klinikai fejlesztési programban 1085 beteget értékelték, akiknél a vizsgálat megkezdésekor az eGFR érték 30 ml/perc/1,73 m² – < 60 ml/perc/1,73 m² volt.

Placebo-kontrollós vizsgálatok

A kanagliflozint vizsgálták monoterápiában, kettős terápiaiban metforminnal, kettős terápiaiban egy szulfonilureával, hármas terápiaiban metforminnal és egy szulfonilureával, hármas terápiaiban metforminnal és pioglitazonnal és kiegészítő terápiaként inzulin mellett (2. táblázat). Általában a

kanagliflozin klinikailag és statisztikailag szignifikáns ($p < 0,001$) eredményeket mutatott a placebohoz viszonyítva a szénhidrátanyagcsere kontroll terén, beleértve a HbA_{1c} -t, a $HbA_{1c} < 7\%$ értéket elérő betegek százalékát, az éhomi vércukorszint (fasting plasma glucose; FPG) vizsgálat megkezdésekor mért értékéhez képest mért változását és az étkezés után 2 órával mért vércukorszintet (postprandial glucose, PPG). Emellett, a placeboval összevetve a testsúly és a szisztolés vérnyomás csökkenését figyelték meg.

2. táblázat: Hatásossági eredmények a placebo-kontroll vizsgálatok alapján^a

Monoterápia (26 hét)			
	Kanagliflozin		placebo (N = 192)
	100 mg (N = 195)	300 mg (N = 197)	
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	8,06	8,01	7,97
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-0,77	-1,03	0,14
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,91 ^b (-1,09; -0,73)	-1,16 ^b (-1,34; -0,98)	N/A ^c
HbA_{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	44,5 ^b	62,4 ^b	20,6
Testsúly			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban megadva	85,9	86,9	87,5
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-2,8	-3,9	-0,6
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-2,2 ^b (-2,9; -1,6)	-3,3 ^b (-4,0; -2,6)	N/A ^c
Kettős kezelés metforminnal (26 hét)			
	Kanagliflozin + metformin		placebo + metformin (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	7,94	7,95	7,96
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-0,79	-0,94	-0,17
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
HbA_{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Testsúly			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban megadva	88,7	85,4	86,7
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-3,7	-4,2	-1,2
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Hármas kezelés metforminnal és szulfonilureával (26 hét)			
	Kanagliflozin + metformin és szulfonilurea		placebo + metformin és szulfonilurea (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	

HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	8,13	8,13	8,12
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-0,85	-1,06	-0,13
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
HbA_{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Testsúly			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban megadva	93,5	93,5	90,8
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-2,1	-2,6	-0,7
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Inzulinhoz hozzáadott kezelés^d (18 hét)			
	Kanagliflozin + inzulin		placebo + inzulin (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	8,33	8,27	8,20
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-0,63	-0,72	0,01
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
HbA_{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Testsúly			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban megadva	96,9	96,7	97,7
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-1,8	-2,3	0,1
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

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

^b p < 0,001 placeboval összehasonlítva.

^c Nem értelmezhető.

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

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

Aktív-kontrollos vizsgálatok

A kanagliflozint metforminnal kettős kezelésként adott glimepiriddel és metforminnal és egy szulfonilureával hármas kezelésként adott szitagliptinnel hasonlították össze (3. táblázat). A kanagliflozin 100 mg kettős kezelésként metforminnal a HbA_{1c} hasonló csökkenését eredményezte a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest, illetve a 300 mg-os adag a HbA_{1c} nagyobb (p < 0,05) csökkenését eredményezte a glimepiridhez képest, így igazolva a non-inferioritást. A kanagliflozin 100 mg-os és a kanagliflozin 300 mg-os adagjaival kezelt betegek kisebb arányban (5,6%, illetve

4,9%) tapasztaltak legalább egy hypoglykaemiás epizódot/eseményt a kezelés 52 hete alatt a glimepiriddel kezelt csoporttal (34,2%) összehasonlítva. Egy, a kanagliflozin 300 mg-os adagját metforminnal és egy szulfonilureával hármas terápiában adott szitagliptin 100 mg-os adagjával összehasonlító vizsgálatban a kanagliflozin nem alacsonyabb ($p < 0,05$) és nagyobb mértékű ($p < 0,05$) HbA_{1c} csökkenést eredményezett, mint a szitagliptin. A kanagliflozin 300 mg és a szitagliptin 100 mg adagja mellett a hypoglykaemiás epizódok/események incidenciája 40,7%, illetve 43,2% volt. Mind a glimepiriddel, mind a szitagliptinnel összevetve szignifikáns javulás volt továbbá megfigyelhető a testsúly és a szisztolés vérnyomás csökkenésében.

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

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

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

Különleges betegcsoportok

A különleges betegcsoportokkal (idős betegek, $30 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2 - < 50 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2$ eGFR értéket mutató betegek és kardiovaszkuláris betegségben szenvedő, vagy kardiovaszkuláris betegség magas kockázatával élő betegek) végzett három vizsgálatban a betegek aktuális, stabil antidiabetikus kezeléséhez (diéta, monoterápia vagy kombinált terápia) adták hozzá a kanagliflozint.

Idős betegek

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

Betegek $45 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2$ és $< 60 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2$ közötti eGFR értékkel

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

A vizsgálat megkezdésekor $30 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2 - < 60 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2$ eGFR értékkel rendelkező betegek többsége inzulin és/vagy egy szulfonilurea kezelést kapott (85% [614/721]). A hypoglykaemia várt növekedésével összhangban, amikor kiegészítésként hypoglykaemiával kapcsolatba nem hozható gyógyszert adtak az inzulin és/vagy szulfonilurea mellé, a hypoglykaemiás epizódok/események növekedése akkor volt megfigyelhető, amikor az inzulint és/vagy egy szulfonilureát kanagliflozinnal egészítették ki (lásd 4.8 pont).

Éhomi plazma glükózsztint

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

Posztprandiális glükózsztint

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

Testsúly

A kanagliflozin 100 mg és 300 mg-os adagja monoterápiában és kettős vagy hármas kiegészítő terápiában a testsúly statisztikailag szignifikáns csökkenését eredményezte a 26. hétre a placebohoz képest. Két, 52 hetes aktív-kontrollos vizsgálatban, amelyekben a kanagliflozint a glimepiriddel és a szitagliptinnel hasonlították össze, a kanagliflozin metformin mellett kiegészítésként alkalmazva a

testsúly tartós és statisztikailag szignifikáns átlagos csökkenését eredményezte, ami a kanagliflozin 100 mg és 300 mg adagja esetén -4,2%, illetve -4,7% volt a glimepirid és a metformin kombinációjával összevetve (1,0%), és a metforminnal és egy szulfonilureával kombinált kanagliflozin 300 mg esetén -2,5% volt a metforminnal és egy szulfonilureával kombinált szitagliptinnel összevetve (0,3%).

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

Kardiovaszkuláris biztonságosság

A fázis II és fázis III klinikai vizsgálatokban 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő 9632 betegnél előre meghatározott interim meta-analízist végeztek az értékelte főbb kardiovaszkuláris események tekintetében, beleértve azt a folyamatban lévő kardiovaszkuláris vizsgálatban részt vevő 4327 beteget is (44,9%), akiknél fennáll a kardiovaszkuláris betegség vagy annak magas kockázata. A kanagliflozin (mindkét adag összevonva) esetén az összetett elsődleges végpont (kardiovaszkuláris halálozás, nem fatális stroke, nem fatális myocardialis infarctus és kórházi ellátást igénylő instabil angina eseményig eltelő idő) relatív házárda a kombinált aktív és placebo komparátorokkal szemben 0,91 (95%-os CI: 0,68; 1,22) volt. Ezért a kanagliflozin esetén a komparátorokhoz képest nem volt bizonyíték a kardiovaszkuláris kockázat növekedésére. A relatív házárdok a 100 mg-os és a 300 mg-os adag esetén hasonlóak voltak.

Vérnyomás

Placebo-kontrollos vizsgálatokban a kanagliflozin 100 mg and 300 mg adagjaival végzett kezelés a szisztolés vérnyomás -3,9 Hgmm és -5,3 Hgmm átlagos csökkenését eredményezte a placebohoz képest (-0,1 Hgmm), valamint a diasztolés vérnyomásra gyakorolt kisebb hatást a kanagliflozin 100 mg és 300 mg adagja esetén -2,1 Hgmm és -2,5 Hgmm átlagos változás mellett, a placebohoz képest (-0,3 Hgmm). A szívritmusban nem következett be figyelemre méltó változás.

Betegek, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a HbA_{1c} > 10% és ≤ 12% közötti

A vizsgálat megkezdésekor HbA_{1c} > 10 % – ≤ 12% értékű, monoterápiában kanagliflozinnal kezelt betegek alvizsgálatában a kanagliflozin 100 mg-os és 300 mg-os adagja a HbA_{1c} (placebóra nem korrigált) -2,13%-os illetve -2,56%-os csökkenését eredményezte a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest.

Gyermekek

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

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

többszöri 100 mg és 300 mg adag alkalmazását követően legfeljebb 36%-ban halmozódik fel a plazmában.

Felszívódás

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

Eloszlás

Egészséges alanyoknál a kanagliflozin átlagos eloszlási térfogata dinamikus egyensúlyi állapotban egyszeri intravénás infúziót követően 119 liter volt, ami kiterjedt szöveti eloszlásra utal. A kanagliflozin erőteljesen kötődik a plazmafehérjékhez (99%), legfőképpen az albuminhoz. A fehérjekötődés független a kanagliflozin plazmakoncentrációjától. A plazmafehérjéhez való kötődés nem módosul jelentősen vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Biotranszformáció

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

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

Elimináció

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

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

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

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodásban szenvedő betegek

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

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

A hemodialízis elhanyagolható mértékben távolította el a kanagliflozint.

Májkárosodásban szenvedő betegek

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

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

Idősek (≥ 65 éves)

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

Gyermekek

Gyermekkorú betegekkel nem folytattak vizsgálatokat a kanagliflozin farmakokinetikájának jellemzésére.

Egyéb különleges betegcsoportok

Farmakogenetika

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

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

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

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

Egy pre-, illetve postnatalis fejlődési vizsgálatban a vemhesség 6. napjától a szoptatás 20. napjáig a nőtény patkányoknál alkalmazott kanagliflozin a hím és nőtény utódok testsúlyának csökkenését eredményezte az anyaállatnál toxikus > 30 mg/kg nap adagok mellett (a kanagliflozin maximális

ajánlott human adagja [maximum recommended human dose; MRHD] esetén a humán expozíciós szint $\geq 5,9$ -szeresének megfelelő expozíció). Az anyai toxicitás hatása a csökkent testsúlynövekedésre korlátozódott.

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

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Vízmentes laktóz
Mikrokristályos cellulóz
Hidroxipropilcellulóz
Kroszkarmellóz-nátrium
Magnézium-sztearát

Filmbevonat

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

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

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

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

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

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

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Invokana 300 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

300 mg kanagliflozinnak megfelelő kanagliflozin-hemihidrát tablettánként.

Ismert hatású segédanyag(ok):

117,78 mg laktóz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)

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

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Invokana 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, 18 éves és idősebb felnőtteknél a szénhidrátanyagcsere-egyensúly javítására javallott, az alábbiak szerint:

Monoterápia

Amikor önmagában a diéta és a testmozgás nem biztosít kellő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyt az olyan betegeknél, akiknél a metformin alkalmazását intolerancia vagy ellenjavallatok miatt nem tartják megfelelőnek.

Kiegészítő kezelés

Kiegészítő kezelésként más, vércukorszint-csökkentő gyógyszerekkel, beleértve az inzulint is, amikor ezek a kezelések a diéta és a testmozgás mellett nem biztosítanak kellő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyt (lásd 4.4, 4.5 és 5.1 pontokban a különböző kiegészítő kezelések elérhető adatait).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A kanagliflozin javasolt kezdő adagja naponta egyszer 100 mg. A 100 mg kanagliflozint toleráló betegeknél, akiknek a számított glomerulus filtrációs rátája (estimated glomerular filtration rate; eGFR) ≥ 60 ml/perc/ml/perc/1,73 m² vagy kreatinin-clearance (CrCl) értéke ≥ 60 ml/perc, az adag

naponta egyszer szájon át alkalmazott 300 mg-ra emelhető, amennyiben szorosabb szénhidrátanyagcsere kontrollra van szükség (lásd alább és 4.4 pont).

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

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

Idősek (≥ 65 éves)

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

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Az adag módosítása nem szükséges olyan betegeknél, akiknek az eGFR értéke $60 \text{ ml/perc}/1,73\text{m}^2 - < 90 \text{ ml/perc}/1,73\text{m}^2$ vagy CrCl-e $60 \text{ ml/perc} - < 90 \text{ ml/perc}$.

A kanagliflozint nem szabad elkezdni olyan betegeknél, akiknek az eGFR értéke $< 60 \text{ ml/perc}/1,73\text{m}^2$ vagy CrCl-e $< 60 \text{ ml/perc}$. A kanagliflozin adagját naponta egyszer 100 mg-ra kell módosítani vagy ezt az adagot kell fenntartani a kanagliflozint toleráló olyan betegeknél, akiknek az eGFR értéke tartósan $60 \text{ ml/perc}/1,73\text{m}^2$ vagy CrCl-e 60 ml/perc alá esik. A kanagliflozin-kezelést abba kell hagyni olyan betegeknél, akiknek az eGFR értéke tartósan $45 \text{ ml/perc}/1,73\text{m}^2$ alatt van vagy CrCl-e tartósan $< 45 \text{ ml/perc}$ alatt van (lásd 4.4, 4.8, 5.1 és 5.2 pont).

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

Májkárosodásban szenvedő betegek

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

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

Gyermekek

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

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra

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

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

4.3 Ellenjavallatok

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános tudnivalók

Az Invokana-t 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek körében nem vizsgálták, ezért ilyen betegnél alkalmazása nem ajánlott.

Az Invokana nem alkalmazható diabeteses ketoacidosis kezelésére, mivel ilyen körülmények között nem hatásos.

Alkalmazása vesekárosodásban szenvedő betegeknél

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

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

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

A veseműködés monitorozása az alábbiak szerint javasolt:

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

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

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

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

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

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

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

Diabeteses ketoacidosis

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

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

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

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

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

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

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

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

Emelkedett haematocrit-érték

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

Idősek (> 65 éves)

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

Gombás genitális fertőzések

Összehangban a nátrium-glükóz ko-transzporter 2 (sodium glucose co-transporter 2; SGLT2) gátló hatásmechanizmussal, az UGE emelkedett, klinikai vizsgálatokban nőknél vulvovaginalis candidiasist, férfiaknál balanitis vagy balanoposthitis jelentettek (lásd 4.8 pont). A fertőzés nagyobb valószínűséggel alakult ki korábban gombás genitális fertőzésben szenvedő nőknél és férfiaknál. Balanitis vagy balanoposthitis elsősorban circumcisió után nem esett férfiaknál fordult elő. Ritka esetekben phimosiszt jelentettek, és egyes esetekben circumcisiót végeztek. A gombás genitális fertőzések többségét az Invokana-kezelés folytatása mellett az orvos által rendelt vagy a beteg által választott helyi gombaellenes készítményekkel kezelték.

Szívelégtelenség

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

Laboratóriumi vizeletvizsgálatok

Hatásmechanizmusa következtében a kanagliflozint szedő betegek vizeletének glükóz vizsgálata pozitív.

Laktóz intolerancia

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

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Farmakodinámiás kölcsönhatások

Diuretikumok

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

Inzulin és az inzulin szekréciót fokozó gyógyszerek

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

Farmakokinetikai kölcsönhatások

Más gyógyszerek hatása a kanagliflozinra

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

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

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

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

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

A kanagliflozin más gyógyszerekre gyakorolt hatásai

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

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

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

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

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

A gyógyszer/laboratóriumi vizsgálatok eredményeire kifejtett zavaró hatás

1,5-anhidroglucitol (1,5 AG) mérése

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

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

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

Szoptatás

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

Termékenység

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A kanagliflozin biztonságosságát 10 285, 2-es típusú diabetesben szenvedő beteg esetében értékelték, beleértve 100 mg kanagliflozinnal kezelt 3139 és 300 mg kanagliflozinnal kezelt 3506 beteget, akik a gyógyszert kilenc, kettős-vak, kontrollos fázis III klinikai vizsgálat során kapták.

A biztonságosság és tolerálhatóság elsődleges értékelését négy, 26 hetes placebo-kontrollos klinikai vizsgálat (monoterápia és metformin, metformin és egy szulfonilureát valamint metformin és pioglitazont kiegészítő kezelés) összesített adatán (n = 2313) végezték. A kezelés alatt leggyakrabban jelentett mellékhatások voltak: hypoglykaemia inzulinnal vagy egy szulfonilureával kombinált kezelés

esetén, vulvovaginalis candidiasis, húgyúti fertőzés és polyuria vagy pollakisuria (azaz: gyakori vizelés). A mellékhatások, amelyek ezekben a vizsgálatokban a kanagliflozin-kezelést kapó összes beteg $\geq 5\%$ -ánál vezettek a kezelés abbahagyásához: vulvovaginalis candidiasis (nőbetegek 0,7%-a) és balanitis vagy balanoposthitis (férfi betegek 0,5%-a) voltak. A jelentett mellékhatások értékelésére, a mellékhatások beazonosítása érdekében további biztonságossági értékeléseket a kanagliflozin teljes vizsgálati programjából (placebo- és aktív kontrollos vizsgálatok) származó adatok (beleértve a hosszútávú adatokat) felhasználásával végeztek (lásd 1. táblázat) (lásd 4.2, 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A négy, 26 hetes placebo-kontrollos klinikai vizsgálat (n = 2313) összesített elemzésekor az alábbi, 1. táblázatban felsorolt mellékhatásokat azonosították. A kanagliflozin forgalomba hozatalát követő, világszerte történő alkalmazása során jelentett mellékhatásokat szintén a táblázat tartalmazza. Az alább felsorolt mellékhatások gyakoriság és szervrendszeri (system organ class, SOC) kategória szerint kerültek osztályozásra. A gyakoriság meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

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

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

* volumen-deplécióval összefüggő; lásd 4.4 pont

** lásd 4.4 pont

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

Válogatott mellékhatások leírása

A volumen-deplécióval összefüggő mellékhatások

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

A kizárólagosan kardiovaszkuláris irányú vizsgálatban, amelyben a betegek általában idősebbek voltak és a diabetésszel összefüggő szövödmények aránya magasabb volt, a volumen-deplécióval összefüggő mellékhatások aránya a 100 mg kanagliflozin mellett 2,8%, a 300 mg kanagliflozin mellett 4,6% és a placebo esetén 1,9% volt.

Ezekkel a mellékhatásokkal összefüggő kockázati tényezők értékelésére nyolc, kontrollos, fázis III, a kanagliflozin mindkét adagjával folytatott vizsgálat nagyobb összesített elemzését (N = 9439) végeztek. Ebben az összesített elemzésben ezeknek a mellékhatásoknak a gyakorisága általában magasabb volt kacs-diuretikumokkal kezelt betegek, a vizsgálat megkezdésekor eGFR $30 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2 - < 60 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2$ értékű betegek illetve ≥ 75 éves betegek esetén. A kacs-diuretikumokkal kezelt betegeknél a gyakoriság kanagliflozin 100 mg-mal 3,2%, kanagliflozin 300 mg-mal 8,8% volt, összevetve a kontroll csoportban észlelt 4,7%-kal. A vizsgálat megkezdésekor eGFR $30 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2 - < 60 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2$ értékű betegek esetén a gyakoriság a kanagliflozin 100 mg-mal 4,8%, a kanagliflozin 300 mg-mal 8,1% volt, összevetve a kontroll csoportban észlelt 2,6%-kal. A 75 éves vagy idősebb betegeknél a gyakoriság a kanagliflozin 100 mg-mal 4,9%, a kanagliflozin 300 mg-mal 8,7% volt, összevetve a kontroll csoportban észlelt 2,6%-kal (lásd 4.2 és 4.4 pont).

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

Hypoglykaemia inzulinhoz vagy inzulin szekréciót fokozó gyógyszerhez kiegészítésként adott kezelés esetén

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

Gombás genitális fertőzések

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

Candidás balanitist vagy balanoposthitist jelentettek a 100 mg kanagliflozinnal és 300 mg kanagliflozinnal kezelt férfi betegek 4,2%, illetve 3,7%-ánál a placebóval kezelt férfi betegek 0,6%-ához képest. A kanagliflozint szedő férfi betegek 0,9%-ának volt egynél több fertőzése. Összességében candidás balanitis vagy balanoposthitis miatt a férfi betegek 0,5%-a hagyta abba a kanagliflozin-kezelést. Ritka esetekben phimosiszt jelentettek és egyes esetekben circumcisiót végeztek (lásd 4.4 pont).

Húgyúti fertőzések

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

Csonttörés

Egy kardiovaszkuláris irányú vizsgálatba bevont 4327, ismert vagy magas kardiovaszkuláris kockázatú beteg esetén a csonttörés gyakorisága 1,6/; 1,6/ és 1,1/100 betegév volt a 100 mg kanagliflozin, a 300 mg kanagliflozin és a placebo expozíciókor, a csonttörés kapcsán megfigyelhető aránytalanság elsősorban a kezelés első 26 hetében alakult ki. Más, kanagliflozinnal végzett, 2-es típusú diabetes irányú vizsgálatokban, melyekbe megközelítőleg 5800 fős, diabetesben szenvedő átlagpopulációt vontak be, nem volt megfigyelhető különbség a csonttörés kockázatában a kontrollhoz képest. A kanagliflozin 104 hetes kezelést követően nem befolyásolta károsan a csont ásványianyag-sűrűségét.

Különleges betegcsoportok

Idősek (≥ 65 éves)

Nyolc, placebo-kontrollos és aktív-kontrollos vizsgálat összevont elemzéskor az időskorú betegek biztonságossági profilja általánosságban azonos volt a fiatalabb betegekével. A ≥ 75 éves betegeknél magasabb a volumen-deplécióval összefüggő mellékhatások (pl. posturalis szédülés, orthostaticus hypotensio, hypotensio) gyakorisága, 4,9%, 8,7% és 2,6% volt a 100 mg kanagliflozin, a 300 mg kanagliflozin-kezelést kapó betegeknél, illetve a kontroll-csoportban. Az eGFR csökkenését (-3,6% és -5,2%) jelentették a 100 mg kanagliflozin és a 300 mg kanagliflozin esetében, a kontroll-csoporthoz (-3,0%) képest (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Vesekárosodásban szenvedő betegek (eGFR < 60 ml/perc/1,73 m² vagy CrCl < 60 ml/perc)
Olyan betegeknél, akiknek a vizsgálat megkezdésekor az eGFR értéke < 60 ml/perc/1,73 m² vagy CrCl-e < 60 ml/perc a volumen-deplációval összefüggő mellékhatások (pl.: posturalis szédülés, orthostaticus hypotensio, hypotensio) incidenciája magasabb, 4,7%, 8,1% és 1,5% volt a kanagliflozin 100 mg, a kanagliflozin 300 mg, illetve a placebo-kezelés mellett (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Az emelkedett szérumban káliumszint teljes előfordulási gyakorisága magasabb volt a közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegek esetén, a gyakoriság 7,5%, 12,3% és 8,1% volt a kanagliflozin 100 mg, a kanagliflozin 300 mg illetve a placebo-kezelés mellett. Általánosságban az emelkedések átmenetiek voltak, és nem igényeltek speciális kezelést.

A szérumban kreatinin 10-11%-os illetve a BUN megközelítőleg 12%-os emelkedését figyelték meg a kanagliflozin mindkét adagjával. A kezelés alatt bármikor az eGFR nagyobb mértékű csökkenését (> 30%) mutató betegek aránya 9,3%, 12,2% és 4,9% volt a kanagliflozin 100 mg, a kanagliflozin 300 mg illetve a placebo-kezelés mellett. A vizsgálat végpontjában a kanagliflozin 100 mg-mal kezelt betegek 3,0%-ának, a kanagliflozin 300 mg-mal kezelt betegek 4,0%-ának és a placebóval kezelt betegek 3,3%-ának voltak ilyen csökkent értékei (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

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

4.9 Túlادagolás

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

Terápia

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antidiabetikus terápia, egyéb vércukorszint-csökkentő gyógyszerek, kivéve inzulinok, ATC kód: A10BX11.

Hatásmechanizmus

A proximális renális tubulusokban expresszált SGLT2 transzporter felelős a tubulusokban filtrálódott glükóz reabszorpciójának legnagyobb részéért. A diabetes mellitusban szenvedő betegeknél kimutatták a megemelkedett renális glükóz-reabszorpciót, ami hozzájárulhat a tartósan emelkedett vércukorszintekhez. A kanagliflozin az SGLT2 orálisan aktív inhibitora. Az SGLT2 gátlásával a kanagliflozin csökkenti a filtrálódott glükóz reabszorpcióját, valamint a glükóz renális küszöbértékét (renal threshold for glucose; RTG), és ezáltal növeli az UGE-t, ezzel az inzulintól független mechanizmussal csökkentve az emelkedett vércukorszinteket a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél. Az SGLT2 gátlással megnövekedett UGE egyúttal ozmotikus diurézishez, a

diuretikus hatás pedig a szisztolés vérnyomás csökkenéséhez vezet. Az UGE-növekedés kalóriavesztést és ezáltal testsúlycsökkenést eredményez, amint azt kimutatták 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegekkel végzett vizsgálatokban.

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

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

Farmakodinámiai hatások

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

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Kilenc, az Invokana szénhidrátanyagcsere-egyensúlyra gyakorolt hatását értékelő kettős-vak, kontrollált klinikai hatásossági és biztonságossági vizsgálatban összesen 10 285, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő beteg vett részt. A rasszok szerinti megoszlás a következő volt: 72% fehér, 16% ázsiai, 4% fekete bőrű és 8% egyéb csoportba tartozó. A betegek 16%-a volt hispán. A betegek megközelítőleg 58%-a volt férfi. A betegek átlagos életkora 59,6 év volt (21 évestől 96 éves tartományban), 3082 beteg életkora volt ≥ 65 év, és 510 betegé volt ≥ 75 év. A testtömegindex (Body Mass Index; BMI) a betegek 58%-ánál volt ≥ 30 kg/m². A klinikai fejlesztési programban 1085 beteget értékelték, akiknél a vizsgálat megkezdésekor az eGFR érték 30 ml/perc/1,73 m² – < 60 ml/perc/1,73 m² volt.

Placebo-kontroll vizsgálatok

A kanagliflozint vizsgálták monoterápiában, kettős terápiaiban metforminnal, kettős terápiaiban egy szulfonilureával, hármas terápiaiban metforminnal és egy szulfonilureával, hármas terápiaiban metforminnal és pioglitazonnal és kiegészítő terápiaiként inzulin mellett (2. táblázat). Általában a kanagliflozin klinikailag és statisztikailag szignifikáns ($p < 0,001$) eredményeket mutatott a placebohoz viszonyítva a szénhidrátanyagcsere kontroll terén, beleértve a HbA_{1c}-t, a HbA_{1c} < 7%

értéket elérő betegek százalékát, az éhomi vércukorszint (fasting plasma glucose; FPG) vizsgálat megkezdésekor mért értékéhez képest mért változását és az étkezés után 2 órával mért vércukorszintet (postprandial glucose, PPG). Emellett, a placebóval összevetve a testsúly és a szisztolés vérnyomás csökkenését figyelték meg.

2. táblázat: Hatásossági eredmények a placebo-kontollos vizsgálatok alapján^a

Monoterápia (26 hét)			
	Kanagliflozin		placebo (N = 192)
	100 mg (N = 195)	300 mg (N = 197)	
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	8,06	8,01	7,97
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-0,77	-1,03	0,14
Különbség a placebóhoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,91 ^b (-1,09; -0,73)	-1,16 ^b (-1,34; -0,98)	N/A ^c
HbA_{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	44,5 ^b	62,4 ^b	20,6
Testsúly			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban megadva	85,9	86,9	87,5
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-2,8	-3,9	-0,6
Különbség a placebóhoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-2,2 ^b (-2,9; -1,6)	-3,3 ^b (-4,0; -2,6)	N/A ^c
Kettős kezelés metforminnal (26 hét)			
	Kanagliflozin + metformin		placebo + metformin (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	7,94	7,95	7,96
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-0,79	-0,94	-0,17
Különbség a placebóhoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
HbA_{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Testsúly			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban megadva	88,7	85,4	86,7
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-3,7	-4,2	-1,2
Különbség a placebóhoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Hármas kezelés metforminnal és szulfonilureával (26 hét)			
	Kanagliflozin + metformin és szulfonilurea		placebo + metformin és szulfonilurea (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	8,13	8,13	8,12

Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-0,85	-1,06	-0,13
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
HbA_{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Testsúly			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban megadva	93,5	93,5	90,8
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-2,1	-2,6	-0,7
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Inzulinhoz hozzáadott kezelés^d (18 hét)			
	Kanagliflozin + inzulin		placebo + inzulin (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	8,33	8,27	8,20
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-0,63	-0,72	0,01
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
HbA_{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Testsúly			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban megadva	96,9	96,7	97,7
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-1,8	-2,3	0,1
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

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

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

^c Nem értelmezhető.

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

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

Aktív-kontrollos vizsgálatok

A kanagliflozint metforminnal kettős kezelésként adott glimepiriddel és metforminnal és egy szulfonilureával hármas kezelésként adott szitagliptinnel hasonlították össze (3. táblázat). A kanagliflozin 100 mg kettős kezelésként metforminnal a HbA_{1c} hasonló csökkenését eredményezte a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest, illetve a 300 mg-os adag a HbA_{1c} nagyobb ($p < 0,05$) csökkenését eredményezte a glimepiridhez képest, így igazolva a non-inferioritást. A kanagliflozin 100 mg-os és a kanagliflozin 300 mg-os adagjaival kezelt betegek kisebb arányban (5,6%, illetve 4,9%) tapasztaltak legalább egy hypoglykaemiás epizódot/eseményt a kezelés 52 hete alatt a glimepiriddel kezelt csoporttal (34,2%) összehasonlítva. Egy, a kanagliflozin 300 mg-os adagját metforminnal és egy szulfonilureával hármas terápiában adott szitagliptin 100 mg-os adagjával

összehasonlító vizsgálatban a kanagliflozin nem alacsonyabb ($p < 0,05$) és nagyobb mértékű ($p < 0,05$) HbA_{1c} csökkenést eredményezett, mint a szitagliptin. A kanagliflozin 300 mg és a szitagliptin 100 mg adagja mellett a hypoglykaemiás epizódok/események incidenciája 40,7%, illetve 43,2% volt. Mind a glimepiriddel, mind a szitagliptinnel összevetve szignifikáns javulás volt továbbá megfigyelhető a testsúly és a szisztolés vérnyomás csökkenésében.

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

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

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

^b $p < 0,05$.

^c Nem értelmezhető.

^d $p < 0,001$.

Különleges betegcsoportok

A különleges betegcsoportokkal (idős betegek, $30 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2 - < 50 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2$ eGFR értéket mutató betegek és kardiovaszkuláris betegségben szenvedő, vagy kardiovaszkuláris betegség magas kockázatával élő betegek) végzett három vizsgálatban a betegek aktuális, stabil antidiabetikus kezeléséhez (diéta, monoterápia vagy kombinált terápia) adták hozzá a kanagliflozint.

Idős betegek

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

Betegek $45 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2$ és $< 60 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2$ közötti eGFR értékkel

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

A vizsgálat megkezdésekor $30 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2 - < 60 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2$ eGFR értékkel rendelkező betegek többsége inzulin és/vagy egy szulfonilurea kezelést kapott (85% [$614/721$]). A hypoglykaemia várt növekedésével összhangban, amikor kiegészítésként hypoglykaemiával kapcsolatba nem hozható gyógyszert adtak az inzulin és/vagy szulfonilurea mellé, a hypoglykaemiás epizódok/események növekedése akkor volt megfigyelhető, amikor az inzulint és/vagy egy szulfonilureát kanagliflozinnal egészítették ki (lásd 4.8 pont).

Éhomi plazma glükózsztint

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

Posztprandiális glükózsztint

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

Testsúly

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

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

Kardiovaszkuláris biztonság

A fázis II és fázis III klinikai vizsgálatokban 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő 9632 betegnél előre meghatározott interim meta-analízist végeztek az értékelt főbb kardiovaszkuláris események tekintetében, beleértve azt a folyamatban lévő kardiovaszkuláris vizsgálatban részt vevő 4327 beteget is (44,9%), akiknél fennáll a kardiovaszkuláris betegség vagy annak magas kockázata. A kanagliflozin (mindkét adag összevonva) esetén az összetett elsődleges végpont (kardiovaszkuláris halálozás, nem fatális stroke, nem fatális myocardialis infarctus és kórházi ellátást igénylő instabil angina eseményig eltelő idő) relatív házárdja a kombinált aktív és placebo komparátorokkal szemben 0,91 (95%-os CI: 0,68; 1,22) volt. Ezért a kanagliflozin esetén a komparátorokhoz képest nem volt bizonyíték a kardiovaszkuláris kockázat növekedésére. A relatív házárdok a 100 mg-os és a 300 mg-os adag esetén hasonlóak voltak.

Vérnyomás

Placebo-kontrollos vizsgálatokban a kanagliflozin 100 mg and 300 mg adagjaival végzett kezelés a szisztolés vérnyomás -3,9 Hgmm és -5,3 Hgmm átlagos csökkenését eredményezte a placebohoz képest (-0,1 Hgmm), valamint a diasztolés vérnyomásra gyakorolt kisebb hatást a kanagliflozin 100 mg és 300 mg adagja esetén -2,1 Hgmm és -2,5 Hgmm átlagos változás mellett, a placebohoz képest (-0,3 Hgmm). A szívritmusban nem következett be figyelemre méltó változás.

Betegek, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a $HbA_{1c} > 10\%$ és $\leq 12\%$ közötti

A vizsgálat megkezdésekor $HbA_{1c} > 10\%$ – $\leq 12\%$ értékű, monoterápiában kanagliflozinnal kezelt betegek alvizsgálatában a kanagliflozin 100 mg-os és 300 mg-os adagja a HbA_{1c} (placebóra nem korrigált) -2,13%-os illetve -2,56%-os csökkenését eredményezte a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest.

Gyermekek

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

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

Felszívódás

A kanagliflozin átlagos abszolút orális biohasznosulása kb. 65%. A kanagliflozin magas zsírtartalmú étellel történő együttes adása nem volt hatással a kanagliflozin farmakokinetikájára, ezért az Invokana

bevehető étellel együtt vagy anélkül. Mindazonáltal annak alapján, hogy a késleltetett glükóz abszorpció következtében képes csökkenteni a posztprandiális plazma glükózszint ingadozásait, ajánlott az Invokana napi első étkezés előtti bevétele (lásd 4.2 és 5.1 pont).

Eloszlás

Egészséges alanyoknál a kanagliflozin átlagos eloszlási térfogata dinamikus egyensúlyi állapotban egyszeri intravénás infúziót követően 119 liter volt, ami kiterjedt szöveti eloszlásra utal. A kanagliflozin erőteljesen kötődik a plazmafehérjékhez (99%), legfőképpen az albuminhoz. A fehérjekötődés független a kanagliflozin plazmakoncentrációjától. A plazmafehérjéhez való kötődés nem módosul jelentősen vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Biotranszformáció

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

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

Elimináció

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

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

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

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodásban szenvedő betegek

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

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

A hemodialízis elhanyagolható mértékben távolította el a kanagliflozint.

Májkárosodásban szenvedő betegek

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

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

Idősek (≥ 65 éves)

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

Gyermekek

Gyermekkorú betegekkel nem folytattak vizsgálatokat a kanagliflozin farmakokinetikájának jellemzésére.

Egyéb különleges betegcsoportok

Farmakogenetika

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

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

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

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

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

A felnőtt patkányokon megfigyelt hatásokkal összevetve fiatal patkányokon a születés 1. napjától a 90. napig alkalmazott kanagliflozinnal végzett vizsgálat nem mutatott megnövekedett érzékenységet. Mindamelllett a megfigyelhető hatással még nem rendelkező szintnél (No Observable Effect Level; NOEL) a vesemedence dilatációját figyelték meg a 100 mg-os és 300 mg-os adagok klinikai

expozícióinak 2,4-szeres ill. 0,6-szeres expozíciói mellett, és nem fejlődtek teljesen vissza a kb. 1 hónapos gyógyulási periódus alatt. A fiatal patkányoknál észlelt maradandó renális leletek nagy valószínűséggel a fejlődő patkányvese kanagliflozin miatt megnövekedett vizeletmennyiség kezelésének csökkent képességének tulajdonítható, mivel a patkányvese funkcionális kifejlődése 6 hetes korig tart.

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Vízmentes laktóz
Mikrokristályos cellulóz
Hidroxipropilcellulóz
Kroszkarmellóz-nátrium
Magnézium-sztearát

Filmbevonat:

Polivinil-alkohol
Titán-dioxid (E171)
Makrogol 3350
Talkum

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

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

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

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

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

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

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

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles az erre a termékre vonatkozó első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül benyújtani. Ezt követően a forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

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

- **Kockázatkezelési terv**

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTON DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Invokana 100 mg filmtabletta
Invokana 300 mg filmtabletta
kanagliflozin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.
További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

invokana 100 mg
invokana 300 mg

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS (PERFORÁLT)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Invokana 100 mg tableta

Invokana 300 mg tableta

kanagliflozin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Invokana 100 mg filmtabletta Invokana 300 mg filmtabletta kanagliflozin

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

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

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

A betegtájékoztató tartalma:

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

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

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

A „vércukorszint-csökkentő gyógyszereket” a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő felnőtteknél alkalmazzák.

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

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

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

Mi a 2-es típusú cukorbetegség?

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

2. Tudnivalók az Invokana szedése előtt

Ne szedje az Invokana-t:

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

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

- arról, hogy mit tehet Ön a kiszáradás megelőzése érdekében.
- ha 1-es típusú cukorbetegsége van (a szervezete egyáltalán nem termel inzulint). Az Invokana-t nem szabad alkalmazni ilyen állapot kezelésére.
- ha Ön gyors fogyást, hányingert vagy hányást, hasi fájdalmat, túlzott szomjúságot, gyors és mély légzést, zavartságot, szokatlan álmoságot vagy fáradtságot észlel, édeskés szagúvá vált a lehelete, édes vagy fémes ízt érez a szájában, vagy megváltozik a vizelete vagy a verejtéke szaga, azonnal forduljon orvoshoz, vagy menjen a legközelebbi kórházba. Ezek a tünetek a „diabéteszes ketoacidózis” jelei lehetnek, egy olyan problémáé, ami a cukorbetegségben, a vizeletében vagy a vérben található „ketontestek” emelkedett szintje következtében alakulhat ki, amit vizsgálatokkal lehet kimutatni. A diabéteszes ketoacidózis kialakulásának a kockázata magasabb lehet tartós éhezés, túlzott alkoholfogyasztás, kiszáradás, az inzulin adagjának hirtelen csökkentése vagy egy nagyobb műtét vagy súlyos betegség miatti magasabb inzulinszükséglet következtében.
- ha diabéteszes ketoacidózisa van (a cukorbetegség egyik szövődménye, amit magas vércukorszint, gyors súlycsökkenés, hányinger vagy hányás jellemez). Az Invokana-t nem szabad alkalmazni ilyen állapot kezelésére.
- ha súlyos vesebetegsége van vagy művesekezelés alatt áll;
- ha súlyos májbetegsége van;
- ha korábban már volt súlyos szívbetegsége vagy agyvérzése;
- ha vérnyomáscsökkentő gyógyszereket szed vagy korábban volt már alacsony vérnyomása (hipotenzió). További információ az „Egyéb gyógyszerek és az Invokana” pontban található.

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

Veseműködés

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

Glükóz a vizeletben

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

Gyermekek és serdülők

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

Egyéb gyógyszerek és az Invokana

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

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- a cukorbetegség kezelésére szolgáló egyéb gyógyszerek - akár inzulint vagy egy szulfonilureát (mint pl. glimepirid vagy glipizid) – lehet, hogy kezelőorvosa csökkenteni akarja az Ön adagját, hogy megelőzze a vércukorszint túl alacsonnyá válását (hipoglikémia);

- vérnyomás csökkentésére alkalmazott gyógyszerek (vérnyomáscsökkentők) beleértve a vizelethajtó gyógyszereket (a szervezetben felhalmozódott túlzott folyadékmennyiség csökkentésére használják, vízhajtóként is ismertek) mivel ezek a gyógyszerek csökkenthetik a vérnyomását úgy, hogy eltávolítják a szervezet felesleges víztartalmát. A túl sok vízvesztés lehetséges jeleit a 4. „Lehetséges mellékhatások” pont sorolja fel.
- lyukaslevelű orbáncfű (depresszió kezelésére szolgáló gyógynövény);
- karbamazepin, fenitoin vagy fenobarbitál (görcsrohamok kezelésére használt gyógyszerek);
- efavirenz vagy ritonavir (HIV-fertőzés kezelésére használt gyógyszer).
- rifampicin (tuberkulózis kezelésére használt antibiotikum);
- kolesztiramin (a vér koleszterinszintjének csökkentésére használt gyógyszer). Lásd 3. „Hogyan kell szedni ezt a gyógyszert” pontot.
- digoxin vagy digitoxin (bizonyos szívbetegségek kezelésére használt gyógyszerek). Szükség lehet a vér digoxin vagy digitoxin szintjének ellenőrzésére, ha Invokana-t szed.
- dabigatrán (a vérhígító gyógyszer, csökkenti a vérrögképződés kockázatát).

Terhesség és szoptatás

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

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

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

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

Az Invokana laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni az Invokana-t?

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

Mennyit kell szednie?

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

A gyógyszer szedése

- A tablettát egészben, fél pohár vízzel nyelje le.

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

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

Diéta és testmozgás

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

Ha az előírtnál több Invokana-t vett be

Ha az előírtnál több gyógyszert vett be, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Ha elfelejtette bevenni az Invokana-t

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

Ha idő előtt abbahagyja az Invokana szedését

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

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

Hagyja abba az Invokana szedését és mielőbb forduljon orvoshoz, ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét észleli:

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

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

A kiszáradás lehetséges jelei a következők:

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

Azonnal forduljon orvoshoz, vagy menjen a legközelebbi kórházba, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli:

diabéteszes ketoacidózis (ritka, 1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

Ezek a diabéteszes ketoacidózis tünetei (lásd még 2. pont, „Figyelmeztetések és óvintézkedések”):

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

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

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

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

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

Az alacsony vércukorszint lehetséges jelei a következők:

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

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

Egyéb mellékhatások:

Nagyon gyakori

- a hüvely gombás fertőzése.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)

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

Nem gyakori

- bőrkiütés vagy bőrvörösség - ez lehet viszkető, és ide tartoznak a kiemelkedő dudorok, váladákozás vagy hólyagok;
- csalánkiütés;
- vérvizsgálatok a veseműködés (kreatinin vagy húgysav) vagy a káliumszint változásait mutathatják;
- vérvizsgálatok a vér foszfát szintjének emelkedését mutathatják,

- csonttörés,
- veseelégtelenség (elsősorban az szervezetéből történő, túl nagy mennyiségű folyadék elvesztése következtében).

Nem ismert

- súlyos allergiás reakció (előfordulhat az arc, az ajkak, a száj, a nyelv vagy a torok duzzanata, ami légzési vagy nyelési nehézségekhez vezethet).

Mellékhatások bejelentése

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

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

5. Hogyan kell az Invokana-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

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

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Invokana

- A készítmény hatóanyaga a kanagliflozin.
 - tablettánként 100 mg vagy 300 mg kanagliflozint tartalmaz.
- Egyéb összetevők:
 - tablettamag: kroszkarmellóz-nátrium, hidroxipropilcellulóz, vízmentes laktóz, magnézium-sztearát, mikrokristályos cellulóz.
 - filmbevonat: makrogol (3350), polivinil alkohol, talkum, titán-dioxid (E171). A 100 mg-os tableta tartalmaz továbbá sárga vas-oxidot (E172).

Milyen az Invokana külleme és mit tartalmaz a csomagolás

- Az Invokana 100 mg sárga, kapszula formájú, 11 mm hosszú, egyik oldalán „CFZ”, a másik oldalán „100” felirattal ellátott filmtabletta (tabletta).
- Invokana 300 mg fehér, kapszula formájú, 17 mm hosszú, egyik oldalán „CFZ”, a másik oldalán „300” felirattal ellátott filmtabletta (tabletta).

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

Nem feltétlenül mindegyik kiserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

Gyártó:

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

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

België/Belgique/Belgien

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
Lõdtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

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

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Polska

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

Portugal

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

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

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

Egyéb információforrások

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