

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Invokana 100 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 100 mg canagliflozin.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf:

Kull pillola fiha 39.2 mg lactose.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMACEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Il-pillola hija safra, għamla ta' kapsula, b'tul ta' madwar 11-il mm, terhi l-mediċina b'mod immedjat u miksija b'rita, b'"CFZ" fuq naħa waħda u "100" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Invokana hu indikat għall-użu fl-adulti minn età ta' 18-il sena 'l fuq b'dijabete mellitus tat-tip 2 biex itejjeb il-kontroll glicemiku bhala:

Monoterapija

Meta d-dieta u l-eżerċizzju waħedhom ma jipprovdux kontroll glicemiku xieraq f'pazjenti li għalihom l-użu ta' metformin huwa kkunsidrat mhux xieraq minhabba intolleranza jew kontraindikazzjonijiet.

Terapija mizjuda m'oħra

Terapija mizjuda ma' prodotti mediċinali oħra li jbaxxu l-glukows inkluża l-insulina, meta dawn, flimkien mad-dieta u l-eżerċizzju, ma jipprovdux kontroll glicemiku xieraq (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5, u 5.1 għal dejta disponibbli dwar terapiji differenti mizjuda m'oħrajn).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Id-doża tal-bidu rrakkomandata ta' canagliflozin hija 100 mg darba kuljum. F'pazjenti li jkunu qed jittolleraw canagliflozin 100 mg darba kuljum li għandhom $eGFR \geq 60$ mL/min/1.73 m² jew $CrCl \geq 60$ mL/min u għandhom bżonn kontroll glicemiku iktar strett, id-doża tista' tiżdied għal 300 mg darba kuljum mill-halq (ara taħt u sezzjoni 4.4).

Għandu jkun hemm attenzjoni meta tizzied id-doża f'pazjenti ≥ 75 sena, pazjenti magħrufa li għandhom mard tal-qalb, jew pazjenti oħra li għalihom id-dijuresi tal-bidu b'canagliflozin tista tkun ta' riskju (ara sezzjoni 4.4). F'pazjenti b'xhieda ta' tnaqqis fil-volum, korrezzjoni ta' din il-kundizzjoni huwa rrakkomandat qabel ma jinbeda canagliflozin (ara sezzjoni 4.4).

Meta canagliflozin jintuża bhala terapija miżjuda mal-insulina jew ma' sustanza li tikkawża t-tnixxija tal-insulina (eż., sulphonylurea), doża aktar baxxa ta' insulina jew tas-sustanza li tikkawża t-tnixxija tal-insulina tista' titqies biex jitnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

Anzjani (≥ 65 sena)

Il-funzjoni tal-kliewi u r-riskju ta' tnaqqis fil-volum għandhom jitqiesu (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

Għal pazjenti b'eGFR minn 60 mL/min/1.73 m² sa < 90 mL/min/1.73 m² jew CrCl minn 60 mL/min sa < 90 mL/min, m' huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

Canagliflozin m'għandux jinbeda f'pazjenti b'eGFR < 60 mL/min/1.73 m² jew CrCl < 60 mL/min. F'pazjenti li jkunu qed jittolleraw canagliflozin u li l-eGFR tagħhom jinżel b'mod persistenti taħt 60 mL/min/1.73 m² jew CrCl 60 mL/min, id-doża ta' canagliflozin għandha tigi aġġustata għal jew tinżamm bhala 100 mg darba kuljum. Canagliflozin għandu jitwqqaf meta l-eGFR jkun b'mod persistenti taħt 45 mL/min/1.73 m² jew il-CrCl taħt 45 mL/min b'mod persistenti (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8, 5.1 u 5.2).

Canagliflozin m'għandux jintuża wkoll f'pazjenti b'mard tal-kliewi tal-ahħar stadju (ESRD - *end stage renal disease*) jew f'pazjenti fuq id-dijalisi minhabba li mhuwiex mistenni li jkun effettiv f'popolazzjonijiet bħal dawn (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif jew moderat, m'huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

Canagliflozin ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment qawwi tal-fwied u mhuwiex rrakkomandat biex jintuża f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' canagliflozin fit-tfal li għandhom taħt it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa. L-ebda dejta m'hi disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu mill-halq

Invokana għandu jittiehed mill-halq darba kuljum, l-ahjar qabel l-ewwel ikla tal-jum. Il-pilloli għandhom jinbelgħu sħaħ.

Jekk tinqabeż doża, din għandha tittiehed malli l-pazjenti jiftakar; madankollu m'għandhiex tittiehed doża doppja fl-istess jum.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

Invokana ma ġiex studjat f'pazjenti b'dijabete tat-tip 1 u għalhekk mhuwiex rakkomandat biex jintuża f'dawn il-pazjenti.

Invokana m'għandux jintuża għall-kura ta' ketoacidożi tad-dijabete minhabba li mhuwiex effettiv f'dan il-kuntest.

Użu f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

L-effikaċja ta' canagliflozin tiddependi fuq il-funzjoni tal-kliewi, u l-effikaċja tonqos f'pazjenti li għandhom indeboliment moderat tal-kliewi u x'aktarx tkun assenti f'pazjenti b'indeboliment qawwi tal-kliewi (ara sezzjoni 4.2).

F'pazjenti b'eGFR < 60 mL/min/1.73 m² jew CrCl < 60 mL/min, kienet irrappurata inċidenza oghla ta' reazzjonijiet avversi assoċjata ma' tnaqqis fil-volum (eż., sturdament mal-waqqaf, pressjoni baxxa ortostatika, pressjoni baxxa) b'mod partikolari bid-doża ta' 300 mg. Barra dan, f'pazjenti b'hal dawn kienet rrapportati aktar kazijiet ta' potassium għoli u zidiet akbar fil-kreatinina fis-serum u fin-nitroġenu mill-urea fid-dem (BUN-blood urea nitrogen) (ara sezzjoni 4.8).

Għalhekk, id-doża ta' canagliflozin għandha tkun limitata għal 100 mg darba kuljum f'pazjenti b'eGFR < 60 mL/min/1.73 m² jew CrCl < 60 mL/min u canagliflozin m'għandux jintuża f'pazjenti b'eGFR < 45 mL/min/1.73 m² jew CrCl < 45 mL/min (ara sezzjoni 4.2). Canagliflozin ma ġiex studjat f'indeboliment qawwi tal-kliewi (eGFR < 30 mL/min/1.73 m² jew CrCl < 30 mL/min) jew ESRD.

Monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliewi huwa rakkomandat kif ġej:

- Qabel jinbada canagliflozin u mill-inqas darba fis-sena, minn hemm 'il quddiem (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8, 5.1, u 5.2)
- Qabel jinbdew prodotti mediċinali li se jittiehdu flimkien miegħu li jistgħu jnaqqsu l-funzjoni tal-kliewi u kull tant żmien minn hemm 'il quddiem
- Għal funzjoni tal-kliewi li toqrob lejn indeboliment moderat tal-kliewi, mill-inqas darbtejn sa 4 darbiet fis-sena. Jekk il-funzjoni tal-kliewi tonqos b'mod persistenti aktar minn eGFR 45 mL/min/1.73 m² jew CrCl < 45 mL/min, il-kura b'canagliflozin għandha titwaqqaf.

Użu f'pazjenti b'riskju ta' reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum

Minhabba l-mod kif jaħdem, canagliflozin, billi jzid it-tnehhija tal-glukows fl-awrina (UGE - *urinary glukows excretion*) jinduċi dijuresi osmotika, li tista' tnaqqas il-volum intravaskulari u tbaxxi l-pressjoni (ara sezzjoni 5.1). Fi studji kliniċi kkontrollati ta' canagliflozin, zidiet fir-reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum (eż., sturdament mal-waqqaf, pressjoni baxxa ortostatika jew pressjoni baxxa) deheru b'mod aktar komuni bid-doża ta' 300 mg u sehhew l-aktar frekwenti fl-ewwel tliet xhur (ara sezzjoni 4.8).

Għandu jkun hemm kawtela f'pazjenti fejn tnaqqis fil-pressjoni ikkawżat minn canagliflozin jista' jkun ta' riskju għalihom, b'hal f'pazjenti magħrufa li għandhom mard tal-qalb, pazjenti b'eGFR < 60 mL/min/1.73 m², pazjenti li qegħdin fuq terapija kontra l-pressjoni għolja bi storja ta' pressjoni baxxa, pazjenti fuq dijuretiki, jew pazjenti anzjani (età ≥ 65 sena) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Minhabba tnaqqis fil-volum, ġeneralment deher tnaqqis żgħir medju fl-eGFR fi żmien l-ewwel 6 ġimgħat mill-bidu tal-kura b'canagliflozin. F'pazjenti suxxettibbli għal tnaqqis akbar fil-volum intravaskulari kif spjegat fuq, xi drabi deher tnaqqis ikbar fl-eGFR (> 30%), li sussegwentement tjeib, u b'mod mhux frekwenti kien jehtieg twaqqif tal-kura b'canagliflozin. (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandu jinghatalhom parir biex jirrapportaw sintomi ta' tnaqqis fil-volum. Canagliflozin mhuwiex rrakkomandat biex jintuża f'pazjenti li qed jirċievu dijuretici 'loop' (ara sezzjoni 4.5) jew li għandhom tnaqqis fil-volum, eż, minhabba mard akut (bħal fil-każ ta' mard gastrointestinali).

Għal pazjenti li qegħdin jirċievu canagliflozin, f'każ ta' kondizzjonijiet interkurrenti li jistgħu jwasslu għal tnaqqis ta' volum (bħal fil-każ ta' mard gastrointestinali), huwa rrakkomandat monitoraġġ b'attenzjoni tal-istat tal-volum (eż., eżami fiżiku, kejl tal-pressjoni, testijiet tal-laboratorju inkluż testijiet tal-funzjoni tal-kliwi), u tal-elettroliti fis-serum. Twaqqif temporanju tal-kura b'canagliflozin jista' jittqies f'pazjenti li jiżviluppaw tnaqqis fil-volum waqt li jkunu fuq terapija b'canagliflozin sakemm il-kundizzjoni tiġi rregolata. Jekk jitwaqqaf, għandu jittqies monitoraġġ aktar frekwenti tal-glukows.

Ketoacidozi tad-dijabete

Każijiet rari ta' ketoacidozi tad-dijabete (DKA - *diabetic ketoacidosis*), inkluż każijiet ta' theddida għall-hajja, ġew irrappurtati fi provi klinici u wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti ttrattati b'inibituri ta' SGLT2, inkluż b'canagliflozin. F'numru ta' każijiet, il-preżentazzjoni tal-kundizzjoni ma kinitx tipika b'żieda moderata ta' inqas minn 14 mmol/l (250 mg/dl) biss fil-valuri tal-glukows fid-dem. Mhuwiex magħruf jekk huwiex aktar probabbli li DKA isseħh b'dozi oġhla ta' canagliflozin.

Ir-riskju ta' ketoacidozi tad-dijabete għandu jittqies f'każ ta' sintomi mhux speċifiċi bħal nawsja, rimettar, anoreksja, uġiġh fl-addome, għatx eċċessiv, diffikultà bit-tehid tan-nifs, konfużjoni, xejra ta' gheja jew nġhas mhux tas-soltu. Il-pazjenti għandhom jiġu vvalutati għal ketoacidozi immedjatement jekk isehhu dawn is-sintomi, irrispettivament mill-livell tal-glukows fid-dem tagħhom.

F'pazjenti fejn DKA tkun issuspettata jew iddijanjustikata, it-trattament b'canagliflozin għandu jitwaqqaf immedjatement.

It-trattament għandu jitwaqqaf għal ftit żmien f'pazjenti li jiddaħhlu l-isptar għal operazzjonijiet serji jew b'mard mediku serju akut. Fiż-żewġ każijiet, it-trattament b'canagliflozin jista' jinbeda mill-ġdid ladarba l-kundizzjoni tal-pazjent tistabbilixxi.

Qabel jinbeda canagliflozin, għandhom jittqiesu fatturi fl-istorja tal-pazjent li jistgħu jippredisponu għal ketoacidozi.

Il-pazjenti li jistgħu jkunu f'riskju akbar għal DKA jinkludu pazjenti b'riserva baxxa ta' funzjoni taċ-ċelluli beta (eż., pazjenti b'dijabete tat-tip 2 b'peptide C baxx jew dijabete awtoimmuni latenti fl-adulti (LADA - *latent autoimmune diabetes in adults*) jew pazjenti bi storja ta' pankreatite), pazjenti b'kundizzjonijiet li jwasslu għal ammont ristrett fl-ikel li jittiekel jew deidratazzjoni severa, pazjenti li għalihom id-dozi tal-insulina jiġu mnaqqsa u pazjenti b'żieda fil-htieġa għall-insulina minhabba mard mediku akut, operazzjoni jew abbuż tal-alkohol. Inibituri ta' SGLT2 għandhom jintużaw b'kawtela f'dawn il-pazjenti.

Il-bidu mill-ġdid ta' trattament b'inibitur ta' SGLT2 f'pazjenti li kellhom DKA qabel waqt li kienu fuq trattament b'inibitur ta' SGLT2 mhuwiex irrakkomandat hlief jekk jiġi identifikat u riżolt fattur ieħor ċar li jkun ppreċipita dan.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' canagliflozin f'pazjenti b'dijabete tat-tip 1 ma ġewx stabbiliti u canagliflozin m'għandux jintuża għat-trattament ta' pazjenti b'dijabete tat-tip 1. Dejta limitata minn provi klinici tissuggerixxi li DKA isseħh bi frekwenza komuni meta pazjenti b'dijabete tat-tip 1 jiġu ttrattati b'inibituri ta' SGLT2.

Livelli oġhla ta' ematokrit

Kienet osservata żieda fl-ematokrit b'kura b'canagliflozin (ara sezzjoni 4.8); għalhekk, hija meħtieġa l-kawtela f'pazjenti li diġà għandhom livelli għolja ta' ematokrit.

Anzjani (età > 65 sena)

Pazjenti anzjani jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' tnaqqis fil-volum, għandhom aktar mnejn li jkunu kkurati b'dijuretici, u li jkollhom funzjoni indebolita tal-kliewi. F'pazjenti li għandhom ≥ 75 sena, kienet irrappurtata inċidenza oghla ta' reazzjonijiet avversi assoċjata ma' tnaqqis fil-volum (eż., sturdament mal-waqqaf, pressjoni baxxa ortostatika, pressjoni baxxa). Barra dan, f'pazjenti bħal dawn kien irrappurtat tnaqqis ikbar fl-eGFR (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Infezzjonijiet mikotiċi tal-ġenitali

F'konsistenza mal-mekkanizmu ta' inibizzjoni tal-kotrasportatur 2 ta' *sodium* u *glukows* (SGLT2 - *sodium glukows co-transporter 2*) b'żieda fil-UGE, kienet irrappurtata kandidjasi vulvovaġinali fin-nisa u balanite jew balanopostite fl-irġiel fi provi kliniċi (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti rġiel u nisa bi storja ta' infezzjonijiet mikotiċi tal-ġenitali kellhom aktar mnejn jiżviluppaw infezzjoni. Balanite jew balanopostite seħhet primarjament f'pazjenti rġiel mhux ċirkonċiżi. F'ċirkustanzi rari, kienet irrappurtata fimosi u xi drabi saret ċirkonċiżjoni. Il-biċċa l-kbira ta' infezzjonijiet mikotiċi tal-ġenitali kienu kkurati b'kura topikali kontra l-fungus, ordnati minn professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa jew li bihom il-persuni kkuraw lilhom infushom filwaqt li komplew kura b'Invokana.

Insuffiċjenza tal-qalb

Esperjenza fil-klassi III tal-Assoċjazzjoni tal-Qalb ta' New York (NYHA - *New York Heart Association*) hija limitata, u ma hemm l-ebda esperjenza fi studji kliniċi b'canagliflozin fil-klassi IV ta' NYHA.

Stimi tal-awrina fil-laboratorju

Minhabba l-mod kif jaħdem, pazjenti li jiehdu canagliflozin ikollhom riżultat pożittiv għall-*glukows* fl-awrina tagħhom.

Intolleranza għall-lactose

Il-pilloli fihom il-lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, bid-defiċjenza ta' *Lapp lactase*, jew b'assorbiment hażin tal-*glukows-galactose* m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

Dijuretici

Canagliflozin jista' jżid mal-effett tad-dijuretici u jista' jżid ir-riskju ta' deidratazzjoni u pressjoni baxxa (ara sezzjoni 4.4).

L-insulina u sustanzi li jikkawżaw it-tnixxija tal-insulina

L-insulina u sustanzi li jikkawżaw it-tnixxija tal-insulina, bħal ma huma sulphonylureas, jistgħu jikkawżaw ipoglicemija. Għalhekk, tista' tkun tinħtieg doża aktar baxxa tal-insulina jew tas-sustanza li tikkawża t-tnixxija tal-insulina sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija meta jintużaw flimkien ma' canagliflozin (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

Effetti ta' prodotti mediċinali ohra fuq canagliflozin

Il-metabolizmu ta' canagliflozin iseħh primarjament permezz ta' konjugazzjoni tal-glukuronajd medjata minn UDP *glucuronosyl transferase* 1A9 (UGT1A9) u 2B4 (UGT2B4). Canagliflozin huwa ttrasportat mill-glikoproteina-P (P-gp) u mill-Proteina ta' Reżistenza tal-Kanċer tas-Sider (BCRP - Breast Cancer Resistance Protein).

Indutturi tal-enzimi (bħal St. John's wort [*Hypericum perforatum*], rifampicin, barbiturati, phenytoin, carbamazepine, ritonavir, efavirenz) jistgħu jikkawżaw tnaqqis fl-esponiment għal canagliflozin. Wara għoti ta' canagliflozin ma' rifampicin (induttur ta' diversi trasportaturi attivi u enzimi li jimmetabolizzaw il-medicini), kien osservat tnaqqis ta' 51% u 28% fl-esponiment sistemiku (AUC) għal canagliflozin u l-ogħla konċentrazzjoni (C_{max}) ta' canagliflozin. Dan it-tnaqqis fl-esponiment għal canagliflozin jista' jnaqqas l-effikaċja.

Jekk induttur kombinat ta' dawn l-enzimi UGT u l-proteini tat-trasport għandu jingħata flimkien ma' canagliflozin, ikun xieraq monitoraġġ tal-kontroll glicemiku biex jiġi stmat ir-rispons għal canagliflozin. Jekk induttur ta' dawn l-enzimi UGT jkollu jingħata flimkien ma' canagliflozin, għandha titqies zieda fid-doża għal 300 mg darba kuljum jekk f'dak iż-żmien il-pazjenti jkunu qed jittolleraw canagliflozin 100 mg darba kuljum, ikollhom $eGFR \geq 60$ mL/min/1.73 m² jew $CrCl \geq 60$ mL/min, u jkunu jeħtieġu kontroll glicemiku addizzjonali. F'pazjenti b' $eGFR 45$ mL/min/1.73 m² sa < 60 mL/min/1.73 m² jew $CrCl 45$ mL/min sa < 60 mL/min li jkunu qed jieħdu canagliflozin 100 mg jkunu qed jirċievu kura b'induttur tal-enzima UGT flimkien miegħu u li jkunu jeħtieġu kontroll glicemiku addizzjonali, għandhom jitqiesu terapiji oħra li baxxu l-glukows (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Hemm possibbiltà li cholestyramine inaqqas l-esponiment għal canagliflozin. L-għoti tad-doża ta' canagliflozin għandu jsehh mill-inqas siegħa qabel jew 4-6 sigħat wara l-għoti ta' sekwestratur tal-aċidu tal-bili biex jitnaqqas it-tfixkil li jista' jkun hemm fl-assorbiment tagħhom.

Studji ta' interazzjoni jissuġġerixxu li l-farmakokinetika ta' canagliflozin ma tinbidilx b'metformin, hydrochlorothiazide, kontraċettivi mill-halq (ethinyl estradiol u levonorgestrol), ciclosporin, u/jew probenecid.

Effetti ta' canagliflozin fuq prodotti mediċinali oħra

Digoxin: Il-kombinazzjoni ta' canagliflozin 300 mg darba kuljum għal 7 ijiem ma' doża waħda ta' digoxin 0.5 mg segwita minn 0.25 mg kuljum għal 6 ijiem wasslet għal zieda ta' 20% fl-AUC u zieda ta' 36% fis- C_{max} ta' digoxin, probabbilment minhabba inibizzjoni ta' P-gp. Canagliflozin kien osservat li jinibixxi P-gp *in vitro*. Pazjenti li qed jieħdu digoxin jew glikoċidi oħrajn tal-qalb (eż., digitoxin) għandhom jiġu mmonitorjati b'mod xieraq.

Dabigatran: L-effett tal-għoti flimkien ta' canagliflozin (inibitur dgħajef ta' P-gp) fuq dabigatran etexilate (sottostrat ta' P-gp) ma ġiex studjat. Minhabba li konċentrazzjonijiet ta' dabigatran jistgħu jiżiedu fil-preżenza ta' canagliflozin, għandu jkun hemm monitoraġġ (wiehed ifittex sinjali ta' fsada jew anemija) meta dabigatran jingħata flimkien ma' canagliflozin.

Simvastatin: Il-kombinazzjoni ta' canagliflozin 300 mg darba kuljum għal 6 ijiem ma' doża waħda ta' simvastatin (sottostrat ta' CYP3A4) 40 mg wasslet għal zieda ta' 12% fl-AUC u zieda ta' 9% fis- C_{max} ta' simvastatin u zieda ta' 18% fl-AUC u zieda ta' 26% fis- C_{max} tal-aċidu ta' simvastatin. Iż-żidiet fl-esponimenti għal simvastatin u l-aċidu ta' simvastatin mhumiex meqjusa rilevanti b'mod kliniku.

Ma tistax tiġi eskluża inibizzjoni ta' BCRP b'canagliflozin fil-livell tal-intestini u għalhekk tista' ssehh zieda fl-esponiment għall-prodotti mediċinali ttrasportati minn BCRP, eż. ċerti statins bħal rosuvastatin u xi prodotti mediċinali oħra ta' kontra l-kanċer.

Fi studji ta' interazzjoni, canagliflozin fl-istat fiss ma kellu l-ebda effett rilevanti b'mod kliniku fuq il-farmakokinetika ta' metformin, kontraċettivi mill-halq (ethinyl estradiol u levonorgestrol), glibenclamide, paracetamol, hydrochlorothiazide, jew warfarin.

Interferenza bejn il-medicina/test tal-laboratorju

Assaġġ 1,5-AG

Židiet fit-tnehhija tal-glukows fl-awrina b'Invokana jistgħu jnaqqsu l-livelli ta' 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) b'mod falz u b'hekk kejl ta' 1,5-AG ma jkunx affidabbli biex jiġi stmat il-kontroll glicemiku. Għalhekk, assaġġi ta' 1,5-AG m'għandhomx jintużaw għal stima ta' kontroll glicemiku

f'pazjenti fuq canagliflozin. Għal aktar dettall, jista' jkun għaqli li tikkuntattja l-manifattur speċifiku tal-assaġġ 1,5-AG.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta mill-użu ta' canagliflozin f'nisa tqal. Studji f'animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Canagliflozin m'għandux jingħata waqt it-tqala. Meta wiehed jiskopri li hemm tqala, kura b'canagliflozin għandha titwaqqaf.

Treddigh

Mhux magħruf jekk canagliflozin u/jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Dejta farmakodinamika/tossikoloġika fl-animali uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' canagliflozin/metaboliti fil-ħalib, kif ukoll effetti medjati b'mod farmakoloġiku fi frieħ li qed jitreddgħu u f'firien żgħażaġħ esposti għal canagliflozin (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi ma jistax jiġi eskluż. Canagliflozin m'għandux jintuza waqt it-treddigh.

Fertilità

L-effett ta' canagliflozin fuq il-fertilità fil-bnedmin ma kienx studjat. Ma kienu osservati l-ebda effetti fuq il-fertilità fi studji b'animali (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Canagliflozin m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, il-pazjenti għandhom jiġu mwissija dwar ir-riskju ta' ipoglicemija meta canagliflozin jintuza bħala terapija miżjuda mal-insulina jew ma' sustanza li tikkawza t-nixxija tal-insulina, u għar-riskju oġhla ta' reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum, bħal ma huwa sturdament mal-waqqaf (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Is-sigurtà ta' canagliflozin kienet evalwata f'10,285 pazjent b'dijabete tat-tip 2, inkluż 3,139 pazjent ikkurati b'100 mg canagliflozin u 3,506 pazjent ikkurati bi 300 mg canagliflozin, li rċievew il-prodott mediċinali f'disa' studji kliniċi tal-fażi 3 ikkontrollati u double-blind.

L-istima primarja ta' sigurtà u tollerabbiltà saret f'analizi kollettiva (n = 2,313) ta' erba' studji kliniċi ta' 26 ġimgħa kkontrollati bil-plaċebo (monoterapija u terapija miżjuda ma' metformin, metformin u wiehed mis-sulphonylureas, u metformin u pioglitazone). Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati bl-aktar mod komuni waqt il-kura kienu ipoglicemija meta mogħti flimkien mal-insulina jew wiehed mis-sulphonylureas, kandidjasi vulvovaginali, infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina, u polijurja jew pollakijurja (i.e., il-frekwenza tal-għamil tal-awrina). Reazzjonijiet avversi li wasslu għat-twaqqif f'≥ 0.5% tal-pazjenti kollha kkurati b'canagliflozin f'dawn l-istudji kienu kandidjasi vulvovaginali (0.7% tal-pazjenti nisa) u balanite jew balanopostite (0.5% tal-pazjenti rġiel). Analizi addizzjonali ta' sigurtà (inkluż dejta fuq perjodu twil ta' żmien) minn dejta mill-programm shiħ ta' canagliflozin (studji kkontrollati bil-plaċebo u b'mod attiv) saru biex jiġu stmati r-reazzjonijiet avversi rrapportati sabiex jiġu identifikati reazzjonijiet avversi (ara tabella 1) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi f'tabella 1 huma msejsa fuq analiżi kolettiva ta' l-erba' studji kliniċi ta' 26 ġimgha kkontrollati bil-plaċebo (n = 2,313) deskritti fuq. Reazzjonijiet avversi rapportati minn użu dinji ta' wara t-tqeghid fis-suq huma inklużi wkoll f'din it-tabella. Reazzjonijiet avversi elenkati taht huma kklassifikati skont il-frekwenza u l-klassi tas-sistemi u tal-organi (SOC). Il-kategoriji ta' frekwenza huma ddefiniti skont il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 1: Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi (MedDRA) minn studji kkontrollati bi plaċebo^a u mill-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq

Klassi tas-sistemi u tal-organi Frekwenza	Reazzjoni avversa
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	
komuni ħafna	Ipoglicemija meta mogħti flimkien mal-insulina jew sulphonylurea
mhux komuni	Deidratazzjoni*
rari	Ketoacidozi tad-dijabete**
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	
mhux komuni	Sturdament mal-waqqaf*, Sinkope*
<i>Disturbi vaskulari</i>	
mhux komuni	Pressjoni baxxa*, Pressjoni baxxa ortostatika*
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>	
komuni	Stitikezza, Ghatx ^b , Dardir
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>	
mhux komuni	Raxx ^c , Urtikarja
mhux magħruf	Angjoedema ^d
<i>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</i>	
mhux komuni	Ksur fl-ghadam ^e
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarka</i>	
komuni	Polijurja jew Pollakijurja ^f , Infezzjoni fl-apparat tal-awrina (pijelonefrite u urosepsis ġew rapportati wara t-tqeghid fis-suq)
mhux komuni	Insuffiċjenza tal-kliwi (l-aktar fil-kuntast ta' tnaqqis fil-volum)
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>	
komuni ħafna	Kandidjasi vulvovaginali** ^g
komuni	Balanite jew balanopostite** ^h
<i>Investigazzjonijiet</i>	
komuni	Dislipidemija ⁱ , Żieda fl-ematokrit** ^j
mhux komuni	Żieda fil-kreatinina fid-demm** ^k , Żieda fil-urea fid-demm ** ^l , Żieda fil-potassium fid-demm** ^m , Żieda fil-phosphate fid-demm ⁿ

* Marbuta ma' tnaqqis fil-volum; ara sezzjoni 4.4.

** Ara sezzjoni 4.4.

^a Profili ta' dejta ta' sigurtà minn studji individwali piviali (inkluż studji f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliwi; pazjenti ikbar fl-età [età ta' ≥ 55 sena sal-età ta' ≤ 80 sena]; pazjenti b'żieda fir-riskju kardjovaskulari) generalment kienu konsistenti mar-reazzjonijiet avversi identifikati f'din it-tabella.

^b Ghatx jinkludi t-termini ghatx, ħalq xott, u polidipsja.

^c Raxx jinkludi t-termini raxx eritematuż, raxx mifruż, raxx makulari, raxx makulopapulari, raxx papulari, raxx pruritik, raxx pustulari u raxx vesikulari.

- ^d Abbazi ta' esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq b'canagliflozin.
- ^e Ksur fl-ghadam gie rrapportat f'0.7% u 0.6% ghal canagliflozin 100 mg u 300 mg, rispettivament, meta mqabbel ma' 0.3% ghall-plaċebo. Ara s-sezzjoni ksur fl-ghadam taht ghal aktar infomazzjoni.
- ^f Poliurja jew pollakijurja jinkludu t-termini poliurja, pollakijurja, urġenza biex wiehed jagħmel l-awrina, nokturja, u zieda fl-ammont tal-awrina.
- ^g Kandidjasi vulvovaginali tinkludi t-termini terms kandidjasi vulvovaginali, infezzjoni vulvovaginali mikotika, vulvovaginite, infezzjoni fil-vagina, vulvite, u infezzjoni ġenitali bil-fungu.
- ^h Balanite jew balanopostite jinkludu t-termini balanite, balanopostite, balanite candida, u infezzjoni ġenitali bil-fungu.
- ⁱ Żidiet perċentwali medji mil-linja bażi ghal canagliflozin 100 mg u 300 mg *versus* plaċebo, rispettivament, kienu kolesterol totali 3.4% u 5.2% *versus* 0.9%; kolesterol HDL 9.4% u 10.3% *versus* 4.0%; kolesterol LDL 5.7% u 9.3% *versus* 1.3%; kolesterol mhux HDL 2.2% u 4.4% *versus* 0.7%; trigliceridi 2.4% u 0.0% *versus* 7.6%.
- ^j Bidliet medji mil-linja bażi fl-ematokrit kienu 2.4% u 2.5% ghal canagliflozin 100 mg u 300 mg, rispettivament, meta mqabbla ma' 0.0% ghal plaċebo.
- ^k Bidliet perċentwali medji mil-linja bażi fil-kreatinina kienu 2.8% u 4.0% ghal canagliflozin 100 mg u 300 mg, rispettivament, meta mqabbla ma' 1.5 % ghal plaċebo.
- ^l Bidliet perċentwali medji mil-linja bażi tan-nitroġenu mill-urea fid-demmi kienu 17.1% u 18.0% ghal canagliflozin 100 mg u 300 mg, rispettivament, meta mqabbla ma' 2.7% ghal plaċebo.
- ^m Bidliet perċentwali medji mil-linja bażi fil-potassium fid-demmi kienu 0.5% u 1.0% ghal canagliflozin 100 mg u 300 mg, rispettivament, meta mqabbla ma' 0.6% ghal plaċebo.
- ⁿ Bidliet perċentwali medji mil-linja bażi fil-phosphate fis-serum kienu 3.6% u 5.1% ghal canagliflozin 100 mg u 300 mg, meta mqabbla ma' 1.5% ghal plaċebo.

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum

Fl-analizi kollettiva tal-erba' istudji ta' 26 ġimġha kkontrollati bil-plaċebo, l-inċidenza tar-reazzjonijiet avversi kollha marbuta ma' tnaqqis fil-volum (eż., sturdament mal-waqqaf, pressjoni baxxa ortostatika, pressjoni baxxa, deidratazzjoni, u sinkope) kienet 1.2% ghal canagliflozin 100 mg, 1.3% ghal canagliflozin 300 mg, u 1.1% ghall-plaċebo. L-inċidenza bil-kura ta' canagliflozin fiz-żewġ studji kkontrollati b'mod attiv kienet tixbah lil dik bil-mediċini li tqabblu miegħu.

Fl-istudju kardjovaskulari assenjat, fejn il-pazjenti kienu ġeneralment ikbar fl-età b'rata oghla ta' kumplikazzjonijiet tad-dijabete, l-inċidenzi ta' reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum kienu 2.8% b'canagliflozin 100 mg, 4.6% b'canagliflozin 300 mg, u 1.9% bi plaċebo.

Biex jiġu stmati l-fatturi ta' riskju għal dawn ir-reazzjonijiet avversi, saret analizi kollettiva akbar (N = 9,439) ta' pazjenti minn tmien studji kkontrollati tal-fażi 3 li ġabret fiha ż-żewġ dozi ta' canagliflozin. F'din l-analizi kollettiva, pazjenti fuq dijuretici 'loop', patients b'eGFR minn 30 mL/min/1.73 m² sa < 60 mL/min/1.73 m² fil-linja bażi, u pazjenti ≥ 75 sena ġeneralment kellhom inċidenzi oghla ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi. Ghal pazjenti fuq dijuretici loop, l-inċidenzi kienu 3.2% fuq canagliflozin 100 mg u 8.8% fuq canagliflozin 300 mg meta mqabbla ma' 4.7% fil-grupp ta' kontroll. Ghal pazjenti b'eGFR minn 30 mL/min/1.73 m² sa < 60 mL/min/1.73 m² fil-linja bażi, l-inċidenzi kienu 4.8% fuq canagliflozin 100 mg u 8.1% fuq canagliflozin 300 mg meta mqabbla ma' 2.6% fil-grupp ta' kontroll. F'pazjenti ≥ 75 sena, l-inċidenzi kienu 4.9% fuq canagliflozin 100 mg u 8.7% fuq canagliflozin 300 mg meta mqabbla ma' 2.6% fil-grupp ta' kontroll (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Fl-istudju kardjovaskulari assenjat u l-analizi kollettiva akbar, twaqqif minhabba reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum u reazzjonijiet avversi serji marbuta ma' tnaqqis fil-volum ma' zdidux b'canagliflozin.

Ipoglicemija f'terapija mizjuda mal-insulina jew ma' sustanzi li jikkawżaw it-tnixxija tal-insulina

Il-frekwenza tal-ipoglicemija kienet baxxa (madwar 4%) fost il-gruppi tal-kura, inkluż il-plaċebo, meta intuża bhala monoterapija jew mizjud ma' metformin. Meta canagliflozin zdieg ma' terapija bil-insulina, kienet osservata ipoglicemija f'49.3%, 48.2%, u 36.8% tal-pazjenti kkurati b'canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, u bi plaċebo, rispettivament, u ipoglicemija qawwija sehhet f'1.8%, 2.7%, u 2.5% tal-pazjenti kkurati b'canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, u bi plaċebo, rispettivament. Meta canagliflozin zdieg ma' terapija b'wiehed mis-sulphonylureas, ipoglicemija

kienet osservata f' 4.1%, 12.5%, u 5.8% tal-pazjenti kkurati b' canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, u bi placebo, rispettivament (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

Infezzjonijiet mikotiċi fil-ġenitali

Kandidjasi vulvovaginali (inkluz vulvovaginite u infezzjoni vulvovaginali mikotika) kienet irrappurtata f' 10.4% u 11.4% tal-pazjenti nisa kkurati b' canagliflozin 100 mg u canagliflozin 300 mg, rispettivament, meta mqabbla ma' 3.2% f' pazjenti nisa kkurati bi placebo. Il-biċċa l-kbira tar-rapporti ta' kandidjasi vulvovaginali sehhew waqt l-ewwel erba' xhur ta' kura b' canagliflozin. Fost pazjenti nisa li kienu qed jieħdu canagliflozin, 2.3% kellhom aktar minn infezzjoni waħda. B'kollox, 0.7% tal-pazjenti nisa kollha waqqfu canagliflozin minhabba kandidjasi vulvovaginali (ara sezzjoni 4.4).

Balanite jew balanopostite kandidjali kienet irrappurata f' 4.2% u 3.7% tal-pazjenti rġiel ikkurati b' canagliflozin 100 mg u canagliflozin 300 mg, rispettivament, meta mqabbla ma' 0.6% f' pazjenti rġiel ikkurati bi placebo. Fost pazjenti rġiel li kienu qed jieħdu canagliflozin, 0.9% kellhom aktar minn infezzjoni waħda. B'kollox, 0.5% tal-pazjenti rġiel waqqfu canagliflozin minhabba balanite jew balanopostite kandidjali. F'kazijiet rari, giet irrappurtata fimosi u xi drabi saret ċirkonċizzjoni (ara sezzjoni 4.4).

Infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina

Infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina kienu rrappurtati b' mod aktar komuni għal canagliflozin 100 mg u 300 mg (5.9% versus 4.3%, rispettivament) meta mqabbla ma' 4.0% bi placebo. Il-biċċa l-kbira tal-infezzjonijiet kienu ħfief sa moderati bl-ebda zieda fl-okkorrenza ta' reazzjonijiet avversi serji. L-individwi rrispondew għal kura standard filwaqt li komplew bil-kura b' canagliflozin.

Ksur fl-ghadam

Fi studju kardjovaskulari ta' 4,327 pazjent b' riskju magħruf jew kbir ta' mard kardjovaskulari, ir-rati ta' inċidenza ta' ksur fl-ghadam kienu 1.6, 1.6, u 1.1 għal kull 100 sena ta' esponiment ta' pazjent għal canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, u placebo, rispettivament, bl-iżbilanċ fil-ksur jsehh fil-bidu fi żmien l-ewwel 26 ġimgħa ta' terapija. Fi studji oħra ta' dijabete tat-tip 2 b' canagliflozin, li fihom giet irregistrata popolazzjoni diabetika ġenerali ta' madwar 5,800 pazjent, ma kienet osservata l-ebda differenza fir-riskju ta' ksur meta mqabbla ma' kontroll. Wara 104 ġimgħat ta' kura, canagliflozin m'affettwax id-densita tal-minerali tal-ghadam b' mod avvers.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani (età ≥ 65 sena)

F'analizi kollettiva ta' tmien studji kkontrollati bi placebo u b' mod attiv, il-profil ta' sigurtà f' pazjenti anzjani kien ġeneralment konsistenti ma' dak ta' pazjenti iżgħar fl-età. Pazjenti ta' ≥ 75 sena kellhom inċidenza oghla ta' reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum (bħal sturdament mal-waqqaf, pressjoni baxxa ortostatika, pressjoni baxxa) b' inċidenzi ta' 4.9%, 8.7%, u 2.6% meta kienu fuq canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, u fil-grupp ta' kontroll, rispettivament. Kien irrappurtat tnaqqis fl-eGFR (-3.6% u -5.2%) b' canagliflozin 100 mg u canagliflozin 300 mg, rispettivament, meta mqabbel mal-grupp ta' kontroll (-3.0%) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi (eGFR < 60 mL/min/1.73 m² jew CrCl < 60 mL/min)

Pazjenti b' eGFR < 60 mL/min/1.73 m² jew CrCl < 60 mL/min fil-linja bażi kellhom inċidenza oghla ta' reazzjonijiet avversi assoċjati ma' tnaqqis fil-volum (eż., sturdament mal-waqqaf, pressjoni baxxa ortostatika, pressjoni baxxa) b' inċidenzi ta' 4.7%, 8.1%, u 1.5% meta kienu fuq canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, u placebo, rispettivament (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

L-inċidenza totali ta' zieda fil-livell tal-potassium fis-serum kienet oghla f' pazjenti b' indeboliment moderat tal-kliwi b' inċidenzi ta' 7.5%, 12.3%, u 8.1% meta kienu fuq canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, u placebo, rispettivament. B' mod ġenerali, iż-żieda kienet temporanja u ma kinitx teħtieġ kura speċifika.

Kienu osservati żidiet ta' 10-11% fil-kreatinina fis-serum u ta' madwar 12% f' BUN biż-żewġ dozi ta' canagliflozin. Il-proporzjon ta' pazjenti bi tnaqqis akbar fl-eGFR (> 30%) fi kwalunkwe żmien waqt

il-kura kien 9.3%, 12.2%, u 4.9% b'canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, u placebo, rispettivamente. Meta l-istudju lahaq l-iskop finali, 3.0% tal-pazjenti kkurati b'canagliflozin 100 mg, 4.0% b'canagliflozin 300 mg, u 3.3% bi placebo kellhom tnaqqis bhal dan (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

Doži waħdiet sa 1,600 mg ta' canagliflozin f'individwi f'saħħithom u canagliflozin 300 mg darbtejn kuljum għal 12-il ġimgha f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 kienu generalment ittollerati tajjeb.

Terapija

F'każ ta' doża eċċessiva, huwa raġonevoli li wiehed juża l-miżuri ta' sapport tas-soltu, eż., nehhi l-materjal mhux assorbit mill-passaġġ gastrointestinali, uża monitoraġġ kliniku u ibda miżuri kliniċi kif meħtieġ. Ammont insinifikanti ta' canagliflozin tneħħa matul sessjoni ta' 4 sigħat ta' emodijalisi. Canagliflozin mhuwiex mistenni li jintneħħa permezz ta' dijalisi mill-peritonew.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini użati fid-dijabete, Mediċini oħra li jbaxxu l-livell ta' *glukows* fid-dem, minbarra l-insulini. Kodiċi ATC: A10BX11.

Mekkanizmu ta' azzjoni

It-trasportatur SGLT2, maħruġ mit-tubuli prossimali tal-kliewi, huwa responsabbli għall-biċċa l-kbira tal-assorbiment mill-ġdid tal-*glukows* iffiltrat mill-kavità tat-tubuli. Pazjenti bid-dijabete ntwera li jkollhom livell oġhla ta' assorbiment mill-ġdid tal-*glukows* mill-kliewi li jista' jikkontribwixxi għal livelli oġhla b'mod persistenti tal-konċentrazzjonijiet tal-*glukows* fid-dem. Canagliflozin huwa inibitur ta' SGLT2 attiv meta mogħti mill-halq. Billi jinibixxi SGLT2, canagliflozin inaqqas l-assorbiment mill-ġdid tal-*glukows* iffiltrat u jbaxxi l-punt li fih il-kliewi jirreagixxu għall-*glukows* (RT_G - *renal threshold for glukows*) u b'hekk iżid l-UGE u jnaqqas il-konċentrazzjonijiet għoljin tal-*glukows* fil-plażma b'dan il-mekkanizmu indipendenti mill-insulina f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2. Iż-żieda fil-UGE b'inibizzjoni ta' SGLT2 tfisser ukoll dijuresi osmotika, bl-effett dijuretiku li jwassal għal tnaqqis fil-pressjoni sistolika tad-dem; iż-żieda fil-UGE twassal għal telf ta' kaloriji u għalhekk tnaqqis fl-piż tal-ġisem, kif intwera fi studji ta' pazjenti b'dijabete tat-tip 2.

L-azzjoni ta' canagliflozin li żżid il-UGE u b'mod dirett tnaqqas il-*glukows* fil-plażma hija indipendenti mill-insulina. Kien osservat titjib fl-istima tal-mudell tal-omeostasi għall-funzjoni taċ-ċellula beta (HOMA beta-cell - *homeostasis model assessment for beta-cell function*) u titjib fir-rispons ta' tnixxija tal-insulina miċ-ċelluli beta għal stimulu ta' ikla mħallta fi studji kliniċi b'canagliflozin.

Fi studji tal-fażi 3, għoti ta' canagliflozin 300 mg qabel l-ikel ipprovdha tnaqqis akbar fil-hruġ tal-*glukows* wara l-ikel minn dak osservat bid-doża ta' 100 mg. Parti minn dan l-effett bid-doża ta' 300 mg ta' canagliflozin jista' jkun minhabba inibizzjoni lokali ta' SGLT1 tal-intestini (trasportatur importanti tal-*glukows* fl-intestini) marbuta ma' konċentrazzjonijiet temporanji għoljin ta' canagliflozin fil-kavità tal-intestini qabel l-assorbiment tal-prodott mediċinali (canagliflozin huwa

inibitur b'qawwa baxxa tat-trasportatur ta' SGLT1). Studji ma wrew l-ebda assorbiment hazin tal-*glukows* b'canagliflozin.

Effetti farmakodinamici

Wara dozi wahdiet u hafna dozi ta' canagliflozin mill-halq lill-pazjenti b'dijabete tat-tip 2, kienu osservati tnaqqis fl-RT_G li jiddeppendi mid-doza u zidiet fil-UGE. Mill-valur ta' RT_G tal-bidu ta' madwar 13 mmol/L, l-akbar soppresjoni fil-medja ta' RT_G f'24 siegha dehret bid-doza ta' 300 mg kuljum ghal madwar 4 mmol/L sa 5 mmol/L f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 fl-istudji ta' fazi 1, li jissuggerixxu riskju baxx ta' ipoglicemija kkawzata mill-kura. It-tnaqqis fl-RT_G wassal ghal zieda fil-UGE f'individwi b'dijabete tat-tip 2 kkurati b'100 mg jew 300 mg ta' canagliflozin fuq medda bejn 77 g/jum u 119-il g/jum tul l-istudji tal-fazi 1; il-UGE osservat ifisser telf ta' 308 kcal/jum sa 476 kcal/jum. It-tnaqqis fl-RT_G u z-zieda fil-UGE inzammu fuq perjodu ta' 26 gimgha ta' ghoti tad-dozi f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2. Dehru zidiet moderati (generalment < 400 mL sa 500 mL) fil-volum ta' kuljum tal-awrina li naqsu fuq perjodu ta' diversi jiem ta' ghoti tad-dozi. It-tnehhija tal-acidu uriku fl-awrina zidiedet b'mod temporanju permezz ta' canagliflozin (zidiedet b'19% meta mqabbla mal-linja bazi f'jum 1 imbaghad naqset ghal 6% f'jum 2 u 1% f'jum 13). Dan kien akkumpanjat minn tnaqqis miżmum ta' madwar 20% fil-koncentrazzjoni tal-acidu uriku fis-serum.

Fi studju b'doza wahda f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2, kura bi 300 mg qabel ikla mhallta dewmet l-assorbiment tal-*glukows* mill-imsaren u naqqset il-*glukows* wara l-ikel kemm permezz ta' mekkanizmu tal-kliewi kif ukoll b' mekkanizmu mhux tal-kliewi.

Effikaċja klinika u sigurtà

Total ta' 10,285 pazjent b'dijabete tat-tip 2 pparteicipaw f'disa' studji ta' sigurtà u effikaċja klinika, double-blind, ikkontrollati, li saru biex jistmaw l-effetti ta' Invokana fuq il-kontroll glicemiku. Id-distribuzzjoni tar-razez kienet 72% Bojod, 16% Asjatici, 4% Suwed, u 8% gruppi oħra. Sittax fil-mija tal-pazjenti kienu ta' dixxendenza Spanjola. Madwar 58% tal-pazjenti kienu rgjel. Il-pazjenti kellhom età globali medja ta' 59.6 sena (medda minn 21 sena sa 96 sena), bi 3,082 pazjent li kellhom ≥ 65 sena u 510 pazjenti li kellhom ≥ 75 sena. Tmienja u hamsin fil-mija (58%) tal-pazjenti kellhom inidiċi tal-massa tal-gisem (BMI - *body mass index*) ta' ≥ 30 kg/m². Fil-programm ta' żvilupp kliniku, kienu evalwati 1,085 pazjent b'eGFR minn 30 mL/min/1.73 m² sa < 60 mL/min/1.73 m² fil-linja bazi.

Studji kkontrollati bi placebo

Canagliflozin gie studjat bhala monoterapija, terapija doppja ma' metformin, terapija doppja ma' wiehed mis-sulphonylureas, terapija tripla ma' metformin u wiehed mis-sulphonylureas, terapija tripla ma' metformin u pioglitazone, u bhala terapija mizjuda mal-insulina (tabella 2). Fil-biċċa l-kbira, canagliflozin iproduċa riżultati sinifikanti (p < 0.001) b'mod kliniku u statistikament sinifikanti fil-kontroll glicemiku, inkluż HbA_{1c}, il-percentwal ta' pazjenti li kisbu HbA_{1c} < 7%, bidla mil-linja bazi tal-*glukows* fil-plazma waqt is-sawm (FPG - *fasting plasma glukows*), u l-*glukows* saghtejn wara ikla (PPG - *postprandial glukows*) meta mqabbel ma' placebo. Barra dan, kienu osservati tnaqqis fil-piż tal-gisem u fil-pessjoni sistolika meta mqabbla ma' placebo.

Tabella 2: Riżultati ta' effikaċja minn studji kliniċi kkontrollati bi placebo^a

	Monoterapija (26 gimgha)		
	Canagliflozin		Placebo (N = 192)
	100 mg (N = 195)	300 mg (N = 197)	
HbA_{1c} (%)			
Linja bazi (medja)	8.06	8.01	7.97
Bidla mil-linja bazi (medja aġġustata)	-0.77	-1.03	0.14
Differenza mill-placebo (medja aġġustata) (95% CI)	-0.91 ^b (-1.09; -0.73)	-1.16 ^b (-1.34; -0.98)	N/A ^c
Pazjenti (%) li kisbu HbA_{1c} < 7%	44.5 ^b	62.4 ^b	20.6
Piż tal-gisem			
Linja bazi (medja) f'kg	85.9	86.9	87.5

% ta' bidla mil-linja bazi (medja agġustata)	-2.8	-3.9	-0.6
Differenza mill-plaċebo (medja agġustata) (95% CI)	-2.2 ^b (-2.9; -1.6)	-3.3 ^b (-4.0; -2.6)	N/A ^c
Terapija doppja ma' metformin (26 ġimgha)			
	Canagliflozin + metformin		Plaċebo + metformin (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA_{1c} (%)			
Linja bazi (medja)	7.94	7.95	7.96
Bidla mil-linja bazi (medja agġustata)	-0.79	-0.94	-0.17
Differenza mill-plaċebo (medja agġustata) (95% CI)	-0.62 ^b (-0.76; -0.48)	-0.77 ^b (-0.91; -0.64)	N/A ^c
Pazjenti (%) li kisbu HbA_{1c} < 7%	45.5 ^b	57.8 ^b	29.8
Piż tal-ġisem			
Linja bazi (medja) f'kg	88.7	85.4	86.7
% ta' bidla mil-linja bazi (medja agġustata)	-3.7	-4.2	-1.2
Differenza mill-plaċebo (medja agġustata) (95% CI)	-2.5 ^b (-3.1; -1.9)	-2.9 ^b (-3.5; -2.3)	N/A ^c
Terapija tripla ma' metformin u sulphonylurea (26 ġimgha)			
	Canagliflozin + metformin u sulphonylurea		Plaċebo + metformin u sulphonylurea (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA_{1c} (%)			
Linja bazi (medja)	8.13	8.13	8.12
Bidla mil-linja bazi (medja agġustata)	-0.85	-1.06	-0.13
Differenza mill-plaċebo (medja agġustata) (95% CI)	-0.71 ^b (-0.90; -0.52)	-0.92 ^b (-1.11; -0.73)	N/A ^c
Pazjenti (%) li kisbu HbA_{1c} < 7%	43.2 ^b	56.6 ^b	18.0
Piż tal-ġisem			
Linja bazi (medja) f'kg	93.5	93.5	90.8
% ta' bidla mil-linja bazi (medja agġustata)	-2.1	-2.6	-0.7
Differenza mill-plaċebo (medja agġustata) (95% CI)	-1.4 ^b (-2.1; -0.7)	-2.0 ^b (-2.7; -1.3)	N/A ^c
Terapija miżjuda mal-insulina^d (18-il ġimgha)			
	Canagliflozin + insulina		Plaċebo + insulina (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Linja bazi (medja)	8.33	8.27	8.20
Bidla mil-linja bazi (medja agġustata)	-0.63	-0.72	0.01
Differenza mill-plaċebo (medja agġustata) (97.5% CI)	-0.65 ^b (-0.73; -0.56)	-0.73 ^b (-0.82; -0.65)	N/A ^c
Pazjenti (%) li kisbu HbA_{1c} < 7%	19.8 ^b	24.7 ^b	7.7
Piż tal-ġisem			
Linja bazi (medja) f'kg	96.9	96.7	97.7
% ta' bidla mil-linja bazi (medja agġustata)	-1.8	-2.3	0.1
Differenza mill-plaċebo (medja agġustata) (97.5% CI)	-1.9 ^b (-2.2; -1.5)	-2.4 ^b (-2.8; -2.0)	N/A ^c

- ^a Popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi kkurata bl-użu tal-ahhar osservazzjoni fl-istudju qabel terapija glicemika ta' salvatagġ.
- ^b $p < 0.001$ meta mqabbel ma' placebo.
- ^c Ma jghoddx f'dan il-każ.
- ^d Canagliflozin bhala terapija mizjuda mal-insulina (ma' prodotti medicinali ohra li jbaxxu l-glukows jew minghajrhom).

Barra l-istudji pprezentati fuq, rizultati ta' effikacija glicemika osservati f'sottostudju ta' 18-il ġimgha ta' terapija doppja ma' wiehed mis-sulphonylureas u studju ta' 26 ġimgha ta' terapija tripla b' metformin u pioglitazone kienu ġeneralment kumparabbli ma' dawk osservati fi studji ohra.

Studji kkontrollati b'mod attiv

Canagliflozin ġie mqabbel ma' glimepiride bhala terapija doppja ma' metformin u mqabbel ma' sitagliptin bhala terapija tripla ma' metformin u wiehed mis-sulphonylureas (tabella 3). Canagliflozin 100 mg bhala terapija doppja ma' metformin ipproduca tnaqqis jixxiebah fl-HbA_{1c} mil-linja bażi u t-300 mg pproduciat tnaqqis superjuri ($p < 0.05$) fl-HbA_{1c} meta mqabbla ma' glimepiride, biex b'hekk wera li ma kienx inferjuri. Proporzjon iżghar ta' pazjenti kkurati b'canagliflozin 100 mg (5.6%) u canagliflozin 300 mg (4.9%) kellhom tal-inqas episodju/każ wiehed ta' ipoglicemija fuq perjodu ta' 52 ġimgha ta' kura meta mqabbel mal-grupp ikkurat b'glimepiride (34.2%). Fi studju li qabbel canagliflozin 300 mg ma' sitagliptin 100 mg f'terapija tripla ma' metformin u wiehed mis-sulphonylureas, canagliflozin wera tnaqqis mhux inferjuri ($p < 0.05$) u superjuri ($p < 0.05$) f'HbA_{1c} meta mqabbel ma' sitagliptin. L-inċidenza ta' episodji/każijiet ta' ipoglicemija b'canagliflozin 300 mg u sitagliptin 100 mg kienet 40.7% u 43.2%, rispettivament. Kien osservat ukoll titjib sinifikanti fil-piż tal-ġisem u tnaqqis fil-pressjoni sistolika meta mqabbla kemm ma' glimepiride kif ukoll ma' sitagliptin.

Tabella 3: Rizultati ta' effikacija minn studji kliniċi kkontrollati b'mod attiv^a

Imqabbel ma' glimepiride bhala terapija doppja ma' metformin (52 ġimgha)			
	Canagliflozin + metformin		Glimepiride (titrat) + metformin
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	(N = 482)
HbA_{1c} (%)			
Linja bażi (medja)	7.78	7.79	7.83
Bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-0.82	-0.93	-0.81
Differenza minn glimepiride (medja aġġustata) (95% CI)	-0.01 ^b (-0.11; 0.09)	-0.12 ^b (-0.22; -0.02)	N/A ^c
Pazjenti (%) li kisbu HbA_{1c} < 7%	53.6	60.1	55.8
Piż tal-ġisem			
Linja bażi (medja) f'kg	86.8	86.6	86.6
% ta' bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-4.2	-4.7	1.0
Differenza minn glimepiride (medja aġġustata) (95% CI)	-5.2 ^b (-5.7; -4.7)	-5.7 ^b (-6.2; -5.1)	N/A ^c
Imqabbel ma' sitagliptin bhala terapija tripla ma' metformin u sulphonylurea (52 ġimgha)			
	Canagliflozin 300 mg + metformin u sulphonylurea		Sitagliptin 100 mg + metformin u sulphonylurea
	(N = 377)		(N = 378)
HbA_{1c} (%)			
Linja bażi (medja)	8.12		8.13
Bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-1.03		-0.66
Differenza minn sitagliptin (medja aġġustata) (95% CI)	-0.37 ^b (-0.50; -0.25)		N/A ^c
Pazjenti (%) li kisbu HbA_{1c} < 7%	47.6		35.3

Piż tal-ġisem		
Linja bażi (medja) f'kg	87.6	89.6
% ta' bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-2.5	0.3
Differenza minn sitagliptin (medja aġġustata) (95% CI)	-2.8 ^d (-3.3; -2.2)	N/A ^c

^a Popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi kkurata bl-użu tal-ahhar osservazzjoni fl-istudju qabel terapija glicemika ta' salvatagġ.

^b $p < 0.05$.

^c Ma jghoddx f'dan il-każ.

^d $p < 0.001$.

Popolazzjonijiet speċjali

Fi tliet studji li saru f'popolazzjonijiet speċjali (pazjenti akbar fl-età, pazjenti b'eGFR minn 30 mL/min/1.73 m² sa < 50 mL/min/1.73 m² u pazjenti b'mard jew f'riskju ogħli ta' mard kardjovaskulari), canagliflozin żdied mal-kura attwali, stabbli, tad-dijabete tal-pazjenti (dieta, monoterapija, jew terapija kkombinta).

Pazjenti akbar fl-età

Total ta' 714-il pazjent li kellhom ≥ 55 sena sa ≤ 80 sena (227 pazjent b'età minn 65 sena sa < 75 sena u 46 pazjent b'età minn 75 sena sa < 80 sena) b'kontroll glicemiku mhux xieraq bil-kura attwali tad-dijabete (prodotti mediċinali li jbaxxu l-glukows u/jew dieta u eżerċizzju) pparteċipaw fi studju double-blind ikkontrollat bi placebo fuq perjodu ta' 26 ġimgħa. Kienu osservati bidliet sinifikanti statistikament ($p < 0.001$) ta' -0.57% u -0.70% mil-linja bażi ta' HbA_{1c} meta mqabbla ma' placebo għal 100 mg u 300 mg, rispettivament (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Pazjenti b'eGFR minn 45 mL/min/1.73 m² sa < 60 mL/min/1.73 m²

F'analizi kollettiva ta' pazjenti (N = 721) b'eGFR minn 45 mL/min/1.73 m² sa < 60 mL/min/1.73 m² fil-linja bażi, canagliflozin pprova tnaqqis ta' sinifikat kliniku f'HbA_{1c} meta mqabbel ma' placebo, b'-0.47% għal canagliflozin 100 mg u -0.52% għal canagliflozin 300 mg. Pazjenti b'eGFR minn 45 mL/min/1.73 m² sa < 60 mL/min/1.73 m² fil-linja bażi kkurati b'canagliflozin 100 mg u 300 mg urew titjib medju fil-perċentwal ta' bidla fil-piż tal-ġisem ta' -1.8% u -2.0%, rispettivament meta mqabbla ma' placebo.

Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti b'eGFR minn 45 mL/min/1.73 m² sa < 60 mL/min/1.73 m² fil-linja bażi kienu fuq l-insulina u/jew wiehed mis-sulphonylureas (85% [614/721]). B'konsistenza maż-żieda mistennija fl-ipoglicemija meta prodott mediċinali mhux assoċjat mal-ipoglicemija jżdied mal-insulina u/jew ma' sulphonylurea, dehret zieda fl-episodji/kazijiet ta' ipoglicemija meta canagliflozin żdied mal-insulina u/jew ma' wiehed mis-sulphonylureas (ara sezzjoni 4.8).

Glukows fil-plażma waqt is-sawm

F'erba' studji kkontrollati bi placebo, kura b'canagliflozin bhala monoterapija jew terapija miżjuda ma' prodott wiehed jew żewġ prodotti mediċinali li jbaxxu l-glukows mogħtija mill-halq wasslet għal tibdil medju mil-linja bażi f'FPG ta' -1.2 mmol/L sa -1.9 mmol/L għal canagliflozin 100 mg u -1.9 mmol/L sa -2.4 mmol/L għal canagliflozin 300 mg, rispettivament meta mqabbla ma' placebo. Dan it-tnaqqis inżamm matul il-perjodu ta' kura u kienu qrib il-massimu wara l-ewwel jum ta' kura.

Glukows wara l-ikel

Bl-użu ta' stimulu ta' ikla mħallta, canagliflozin bhala monoterapija jew terapija miżjuda ma' prodott wiehed jew żewġ prodotti mediċinali li jbaxxu l-glukows mogħtija mill-halq, meta mqabbel ma' placebo, naqqas il-glukows wara l-ikel (PPG - *postprandial glukows*) mill-linja bażi b'-1.5 mmol/L sa -2.7 mmol/L għal canagliflozin 100 mg u -2.1 mmol/L sa -3.5 mmol/L għal 300 mg, rispettivament, minhabba tnaqqis fil-konċentrazzjoni tal-glukows qabel l-ikel u tnaqqis ta' hrug ta' glukows wara l-ikel.

Piż tal-ġisem

Canagliflozin 100 mg u 300 mg bhala monoterapija u bhala terapija miżjuda doppja jew tripla wassal għal tnaqqis statistikament sinifikanti fil-perċentwal ta' piż tal-ġisem fis-26 ġimgha meta mqabbel ma' placebo. F'żewġ studji ta' 52 ġimgha kkontrollati b'mod attiv li qabblu canagliflozin ma' glimepiride u sitagliptin, tnaqqis medju miżmum u sinifikanti statistikament fil-perċentwal tal-piż tal-ġisem għal canagliflozin bhala terapija miżjuda ma' metformin kien -4.2% u -4.7% għal canagliflozin 100 mg u 300 mg, rispettivament, meta mqabbel ma' glimepiride flimkien ma' metformin (1.0%) u -2.5% għal canagliflozin 300 mg flimkien ma' metformin u wiehed mis-sulphonylureas meta mqabbel ma' sitagliptin flimkien ma' metformin u wiehed mis-sulphonylureas (0.3%).

Sottosett ta' pazjenti (N = 208) mill-istudju b'terapija doppja b'metformin ikkontrollat b'mod attiv li sarulhom *scans* ta' densitometrija b'żewġ raġġi X b'enerġija differenti (DXA - *dual energy X-ray densitometry*) u tomografija komputerizzata (CT - *computed tomography*) tal-addome għal stima tal-kompożizzjoni tal-ġisem urew li madwar żewġ terzi tat-telf ta' piż b'canagliflozin kien minhabba telf ta' massa tax-xaham b'ammonti jixxiebh u telf ta' xaham tal-vixxi u minn taht il-ġilda tal-addome. Mitejn u hdax-il pazjent (211) mill-istudju kliniku ta' pazjenti akbar fl-età ipparteċipaw f'sottostudju ta' kompożizzjoni tal-ġisem bl-użu tal-analiżi DXA ta' kompożizzjoni tal-ġisem. Din uriet li madwar żewġ terzi tat-telf tal-piż assoċjat ma' canagliflozin kien minhabba telf ta' massa tax-xaham meta mqabbel ma' placebo. Ma kien hemm l-ebda tibdil ta' sinifikat fid-densità tal-għadam fiż-żoni tat-trabekuli u tal-kortiċi.

Sigurtà kardjovaskulari

Saret meta-analiżi interim speċifikata minn qabel ta' każijiet kardjovaskulari kbar iġġudikati fl-istudji kliniċi ta' fażijiet 2 u 3 f'9,632 pazjent b'dijabete tat-tip 2, inkluż 4,327 pazjent (44.9%) b'mard kardjovaskulari jew b'riskju oġġli ta' mard kardjovaskulari li qed jipparteċipaw fi studju kardjovaskulari li għadu għaddej. Il-proporzjon ta' periklu għall-iskop finali primarju kkombinat (żmien għall-każ ta' mewt kardjovaskulari, puplesija mhux fatali, infart mijokardjaku mhux fatali, u angina mhux stabbli fejn il-persuna jkollha bżonn tiddaħhal l-isptar) għal canagliflozin (iż-żewġ dozi flimkien) *versus* il-kumparaturi attivi u placebo kkombinati kien 0.91 (95% CI: 0.68; 1.22); għalhekk, ma kien hemm l-ebda evidenza ta' zieda fir-riskju kardjovaskulari b'canagliflozin meta mqabbel mal-kumparaturi. Il-proporzjonijiet ta' periklu għad-dozi ta' 100 mg u 300 mg kienu jixxiebh.

Pressjoni

Fi studji kkontrollati bi placebo, kura b'canagliflozin 100 mg u 300 mg wasslet għal tnaqqis medju ta' -3.9 mmHg u -5.3 mmHg, rispettivament fil-pressjoni sistolika meta mqabbla mal-placebo (-0.1 mmHg) u effett iżgħar fuq il-pressjoni dijastolika b'bidliet medji għal canagliflozin 100 mg u 300 mg ta' -2.1 mmHg u -2.5 mmHg, rispettivament, meta mqabbla mal-placebo (-0.3 mmHg). Ma kien hemm l-ebda bidla notevoli fir-rata ta' taħbit tal-qalb.

Pazjenti b'HbA_{1c} > 10% sa ≤ 12% fil-linja bażi

Sottostudju ta' pazjenti b'HbA_{1c} > 10% sa ≤ 12% fil-linja bażi, b'canagliflozin bhala monoterapija, wassal għal tnaqqis f'HbA_{1c} (mhux aġġustat bi placebo) ta' -2.13% u -2.56% mil-linja bażi għal canagliflozin 100 mg u 300 mg, rispettivament.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini iddifferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'canagliflozin f'wiehed jew iktar settijiet tal-popolazzjoni pedjatrika fid-dijabete tat-tip 2 (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' canagliflozin hija essenzjalment tixxibah f'individwi f'sahhithom u pazjenti b'dijabete tat-tip 2. Wara għoti ta' doza waħda ta' 100 mg u 300 mg mill-halq f'individwi f'sahhithom, canagliflozin ġie assorbit malajr, bl-oġġla konċentrazzjonijiet fil-plażma (T_{max} medjan) jseħhu minn siegħa sa sagħtejn wara d-doża. Is- C_{max} u l-AUC ta' canagliflozin fil-plażma żdiedu b'mod fi proporzjon mad-doża minn 50 mg sa 300 mg. Il-*half-life* terminali apparenti ($t_{1/2}$) (espressa bhala medja ± *standard deviation*) kienet 10.6 ± 2.13 sigħat u 13.1 ± 3.28 sigħat għad-dozi ta' 100 mg

u 300 mg, rispettivamente. L-istat fiss intlaħaq wara 4 ijiem sa 5 ijiem ta' ġħoti ta' doħa darba kuljum b'canagliflozin 100 mg sa 300 mg. Canagliflozin ma weriex farmakokinetika li tiddependi mill-ħin, u akkumula fil-plażma sa 36% wara ħafna doħi ta' 100 mg u 300 mg.

Assorbiment

Il-bijodisponibbiltà medja assoluta ta' canagliflozin mill-ħalq hija madwar 65%. L-ġħoti ta' canagliflozin flimkien ma' ikla b'kontenut ġħoli ta' xaħam ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' canagliflozin; ġħalhekk, Invokana jista' jittieħed mal-ikel jew mingħajru. Madankollu, abbaħi tal-potenzjal li jnaqqas il-ħruġ tal-*glukows* wara l-ikel minħabba dewmien fl-assorbiment tal-*glukows* mill-imsaren, huwa rakkomandat li Invokana jittieħed qabel l-ewwel ikla tal-jum (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

Distribuzzjoni

Il-medja tal-volum ta' distribuzzjoni ta' canagliflozin fl-istat fiss wara infuħjoni waħda fil-vina f'individwi f'saħħithom kienet 119-il litru, li tissuġġerixxi distribuzzjoni estensiva fit-tessuti. Canagliflozin jintrabat b'mod estensiv mal-proteini fil-plażma (99%), l-aktar mal-albumina. L-irbit mal-proteini huwa indipendenti mill-koncentrazzjonijiet ta' canagliflozin fil-plażma. L-irbit mal-proteini tal-plażma ma jinbidilx b'mod sinifikanti f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi jew tal-fwied.

Bijottransformazzjoni

O-glukuronidazzjoni hija r-rotta prinċipali ta' tneħħija ġħal canagliflozin, li jġi l-biċċa l-kbira glukuronidat permeħ ta' UGT1A9 u UGT2B4 ġħal żewġ metaboliti *O*-glukuronajd mhux attivi. Fil-bnedmin metabolizmu (ossidattiv) ta' canagliflozin medjat minn CYP3A4 huwa minimu (madwar 7%).

Fi studji *in vitro*, canagliflozin la inibixxa CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, jew CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, u lanqas induċa CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 taċ-ċitokroma P450 f'koncentrazzjonijiet oġħla minn dawħ terapewtiċi. Ma kien osservat l-ebda effett kliniku rilevanti fuq CYP3A4 *in vivo* (ara sezzjoni 4.5).

Eliminazzjoni

Wara ġħoti ta' doħa waħda ta' [¹⁴C]canagliflozin mill-ħalq lil individwi f'saħħithom, 41.5%, 7.0%, u 3.2% tad-doħa radjuattiva mogħtija ġew irkuprati fl-ippurgar bħala canagliflozin, metabolit idroksilat, u metabolit *O*-glukuronajd, rispettivamente. Ftit li xejn kien hemm ċirkulazzjoni enteroepatika ta' canagliflozin.

Madwar 33% mid-doħa radjutikkettata mogħtija tneħħiet fl-awrina, l-biċċa l-kbira bħala metaboliti *O*-glukuronajd (30.5%). Inqas minn 1% mid-doħa tneħħiet bħala canagliflozin mhux mibdul fl-awrina. Tneħħija mill-kliwi tad-doħi ta' 100 mg u 300 mg ta' canagliflozin kienet fuq medda minn 1.30 mL/min sa 1.55 mL/min.

Canagliflozin huwa sustanza bi tneħħija baxxa, b'medja ta' tneħħija sistemika ta' madwar 192 mL/min f'individwi f'saħħithom wata ġħoti fil-vina.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi

Studju open-label, b'doħa waħda evalwa l-farmakokinetika ta' canagliflozin 200 mg f'individwi bi gradi differenti ta' indeboliment tal-kliwi (klassifikati bl-uħu ta' CrCl imsejsa fuq l-ekwazzjoni ta' Cockcroft-Gault) mqabbla ma' individwi f'saħħithom. L-istudju inkluda 8 individwi b'funzjoni normali tal-kliwi (CrCl ≥ 80 mL/min), 8 individwi b'indeboliment ħafif tal-kliwi (CrCl 50 mL/min sa < 80 mL/min), 8 individwi b'indeboliment moderat tal-kliwi (CrCl 30 mL/min sa < 50 mL/min), u

8 individwi b'indeboliment qawwi tal-kliewi ($CrCl < 30$ mL/min) kif ukoll 8 individwi b'ESRD fuq id-dijalizi tad-demmm.

Is- C_{max} ta' canagliflozin żdied b'mod moderat bi 13%, b'29%, u b'29% f'individwi b'insuffiċjenza hafifa, moderata u qawwija tal-kliewi, rispettivament, iżda mhux fl-individwi li kienu fuq l-omodijalizi. Meta mqabbla ma' individwi f'saħħithom, l-AUC ta' canagliflozin fil-plazma żdied b'madwar 17%, 63%, u 50% f'individwi b'indeboliment hafif, moderat u qawwi tal-kliewi, rispettivament, iżda kien jixxiebah f'individwi b'ESRD u individwi f'saħħithom.

Canagliflozin ftit li xejn jitneħħa bid-dijalizi tad-demmm.

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-fwied, il-medja geometrika tal-proporzjonijiet għas- C_{max} u l- AUC_{∞} ta' canagliflozin kienet 107% u 110%, rispettivament, f'individwi b'Child-Pugh tal-klassi A (indeboliment hafif tal-fwied) u 96% u 111%, rispettivament, f'individwi b'indeboliment tal-fwied Child-Pugh tal-klassi B (moderat) wara għoti ta' doża waħda ta' 300 mg ta' canagliflozin.

Dawn id-differenzi mhumiex meqjusa li għandhom sinifikat kliniku. Ma kien hemm l-ebda esperjenza klinika f'pazjenti b'indeboliment (qawwi) tal-fwied Child-Pugh tal-klassi C.

Anzjani (età ≥ 65 sena)

L-età ma kellha l-ebda effett ta' sinifikat kliniku fuq il-farmakokinetika ta' canagliflozin imsejsa fuq analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, u 4.8).

Popolazzjoni pedjatrika

Ma sarux studji biex jikkarakterizzaw il-farmakokinetika ta' canagliflozin f'pazjenti tfal.

Popolazzjoniet speċjali oħra

Farmakogenetika

Kemm UGT1A9 kif ukoll UGT2B4 huma suġġetti għal polimorfizmu ġenetiku. F'analizi kollettiva ta' dejta klinika, żidiet ta' 26% fl-AUC ta' canagliflozin kienu osservati f'individwi li jkollhom UGT1A9*1/*3 u 18% f'dawk li jkollhom UGT2B4*2/*2. Dawn iż-żidiet fl-esponiment għal canagliflozin mhumiex mistennija li jkunu rilevanti b'mod kliniku. L-effett li wiehed ikun *homozygote* (UGT1A9*3/*3, frekwenza < 0.1%) probabbilment ikun aktar aċċentwat, iżda ma ġiex investigat.

Sess, razza/etniċità, jew indiċi tal-massa tal-ġisem ma kellhom l-ebda effett ta' sinifikat kliniku fuq il-farmakokinetika ta' canagliflozin imsejsa fuq analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbazat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dozi ripetuti, u effett tossiku fuq il-ġeni, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Canagliflozin ma wera l-ebda effetti fuq il-fertilità u l-iżvilupp bikri tal-embriju fil-far f'esponimenti sa 19-il darba aktar mill-esponiment uman bid-doża massima rrakkomandata għall-bnedmin (MRHD – *maximum recommended human dose*).

Fi studju tal-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu fil-firien, kien osservat dewmien fl-ossifikazzjoni tal-għadam metatarsali f'esponimenti sistemici ta' 73 darba u 19-il darba oghla mill-esponimenti klinici bid-dozi ta' 100 mg u 300 mg. Mhux magħruf jekk dewmien fl-ossifikazzjoni jistax jiġi attribwit għall-effetti ta' canagliflozin fuq l-omeostasi tal-kalċju osservata f'firien adulti. Dewmien fl-ossifikazzjoni kien osservat ukoll bil-kombinazzjoni ta' canagliflozin u metformin, li kienu aktar prominenti milli għal metformin waħdu f'esponimenti ta' canagliflozin li kienu 43 darba u 12-il darba iktar mill-esponimenti klinici b'dozi ta' 100 mg u 300 mg.

Fi studju ta' żvilupp qabel u wara t-twelid, canagliflozin mogħti lill-firien nisa mill-jum 6 ta' gestazzjoni sa jum 20 ta' treddiġh wassal għal tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-frieh irġiel u nisa

b' dozi > 30 mg/kg/jum (esponimenti ta' ≥ 5.9 darbiet l-esponiment uman għal canagliflozin bl-MHRD) tossiċi għall-omm. It-tossiċità fl-omm kienet limitata għal tnaqqis fiż-żieda tal-piż tal-ġisem.

Studju f' firien żgħażaġh fejn canagliflozin ingħata minn jum 1 sa jum 90 wara t-twelid ma weriex żieda fis-sensittività meta tqabbel mal-effetti osservati fil-firien adulti. Madankollu, ġiet innutata dilatazzjoni tal-pelvi tal-kilwa f' Livell fejn ma jiġi Osservat l-Ebda Effett (NOEL - *No Observed Effect Level*) b' esponimenti ta' 2.4 drabi aktar u 0.6 drabi aktar mill-esponimenti kliniċi b' dozi ta' 100 mg u 300 mg, rispettivament, u ma marritx kompletament lura għan-normal fi żmien il-perjodu ta' madwar xahar ta' rkupru. Sejbiet persistenti fil-kliewi tal-firien żgħażaġh jistgħu wisq probabbli jiġu attribwiti għal tnaqqis fil-hila tal-kilwa tal-far li qed tiżviluppa li timmaniġġa ż-żidiet fil-volumi tal-awrina minhabba canagliflozin, għaliex il-maturazzjoni funzjonali tal-kilwa tal-far tkompli sejra sal-età ta' 6 ġimghat.

Canagliflozin ma ziedx l-inċidenza ta' tumuri fi ġrieden irġiel u nisa fi studju ta' sentejn b' dozi ta' 10, 30, u 100 mg/kg. L-oghla doża ta' 100 mg/kg ipprovdiet doża sa 14-il darba aktar mid-doża klinika ta' 300 mg abbażi ta' esponiment bl-AUC. Canagliflozin zied l-inċidenza ta' tumuri taċ-ċellula ta' Leydig tat-testikoli f' firien irġiel bid-dozi kollha ttestjati (10, 30, u 100 mg/kg); l-aktar doża baxxa ta' 10 mg/kg hija madwar 1.5 drabi aktar mid-doża klinika ta' 300 mg abbażi ta' esponiment bl-AUC. Id-dozi oġhla ta' canagliflozin (100 mg/kg) f' firien irġiel u nisa ziedu l-inċidenza ta' feokromoċitomi u tumuri tat-tubuli tal-kliewi. Abbażi ta' esponiment bl-AUC, in-NOEL ta' 30 mg/kg/kuljum għal feokromoċitomi u tumuri tat-tubuli tal-kliewi huwa madwar 4.5 drabi aktar mill-esponiment bid-doża klinika ta' kuljum ta' 300 mg. Imsejsa fuq studji mekkanistiċi qabel u waqt l-użu kliniku, tumuri taċ-ċellula ta' Leydig, tumuri tat-tubuli tal-kliewi u feokromoċitomi huma kkunsidrati li huma speċifiċi għall-firien. Tumuri tat-tubuli tal-kliewi u feokromoċitomi fil-firien ikkaġunati b' canagliflozin jidhru li huma kkawżati minn assorbiment hażin ta' karboidrati bħala konsegwenza ta' attività inibitorja ta' canagliflozin fuq SGLT1 tal-intestini fil-ġewwieni tal-firien; studji mekkanistiċi kliniċi ma urewx assorbiment hażin fil-bnedmin b' dozi ta' canagliflozin sa darbtejn aktar mill-oghla doża klinika rrakkomandata. It-tumuri taċ-ċellula ta' Leydig huma assoċjati ma' żieda fl-ormon *luteinizing* (LH - *luteinizing hormone*), li huwa mekkanizmu magħruf ta' formazzjoni ta' tumuri taċ-ċellula ta' Leydig fil-firien. Fi studju kliniku ta' 12-il ġimgha LH mhux stimulat ma ziedx f' pazjenti rġiel ikkurati b' canagliflozin.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Lactose anhydrous
Microcrystalline cellulose
Hydroxypropyl cellulose
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate

Kisja tar-rita

Polyvinyl alcohol
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 3350
Talc
Iron oxide isfar (E172)

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folja ta' Polyvinyl chloride/Aluminum (PVC/Alu) b'linja toqob biex id-doži jinqatgħu waħda waħda. Daqsijiet tal-pakkett ta' 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1, u 100 x 1 pilloli/a miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta' Novembru 2013

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Invokana 300 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 300 mg canagliflozin.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf:

Kull pillola fiha 117.78 mg lactose.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Il-pillola hija bajda, għamla ta' kapsula, b'tul ta' madwar 17-il mm, terhi l-mediċina b'mod immedjat u miksija b'rita, b'"CFZ" fuq naħa waħda u "300" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Invokana hu indikat għall-użu fl-adulti minn età ta' 18-il sena 'l fuq b'dijabete mellitus tat-tip 2 biex itejjeb il-kontroll glicemiku bhala:

Monoterapija

Meta d-dieta u l-eżerċizzju waħedhom ma jipprovdux kontroll glicemiku xieraq f'pazjenti li għalihom l-użu ta' metformin huwa kkunsidrat mhux xieraq minhabba intolleranza jew kontraindikazzjonijiet.

Terapija mizjuda m'oħra

Terapija mizjuda ma' prodotti mediċinali oħra li jbaxxu l-glukows inkluza l-insulina, meta dawn, flimkien mad-dieta u l-eżerċizzju, ma jipprovdux kontroll glicemiku xieraq (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5, u 5.1 għal dejta disponibbli dwar terapiji differenti mizjuda m'oħrajn).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Id-doża tal-bidu rrakkomandata ta' canagliflozin hija 100 mg darba kuljum. F'pazjenti li jkunu qed jittolleraw canagliflozin 100 mg darba kuljum li għandhom $eGFR \geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ jew $CrCl \geq 60 \text{ mL/min}$ u għandhom bżonn kontroll glicemiku iktar strett, id-doża tista' tiżdied għal 300 mg darba kuljum mill-halq (ara taħt u sezzjoni 4.4).

Għandu jkun hemm attenzjoni meta tizzied id-doża f' pazjenti ≥ 75 sena, pazjenti magħrufa li għandhom mard tal-qalb, jew pazjenti oħra li għalihom id-dijuresi tal-bidu b' canagliflozin tista tkun ta' riskju (ara sezzjoni 4.4). F' pazjenti b' xhieda ta' tnaqqis fil-volum, korrezzjoni ta' din il-kundizzjoni huwa rrakkomandat qabel ma jinbeda canagliflozin (ara sezzjoni 4.4).

Meta canagliflozin jintuża bhala terapija miżjuda mal-insulina jew ma' sustanza li tikkawża t-tnixxija tal-insulina (eż., sulphonylurea), doża aktar baxxa ta' insulina jew tas-sustanza li tikkawża t-tnixxija tal-insulina tista' titqies biex jitnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

Anzjani (≥ 65 sena)

Il-funzjoni tal-kliewi u r-riskju ta' tnaqqis fil-volum għandhom jitqiesu (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

Għal pazjenti b'eGFR minn 60 mL/min/1.73 m² sa < 90 mL/min/1.73 m² jew CrCl minn 60 mL/min sa < 90 mL/min, m' huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

Canagliflozin m' għandux jinbeda f' pazjenti b'eGFR < 60 mL/min/1.73 m² jew CrCl < 60 mL/min. F' pazjenti li jkunu qed jittolleraw canagliflozin u li l-eGFR tagħhom jinzel b' mod persistenti taħt 60 mL/min/1.73 m² jew CrCl 60 mL/min, id-doża ta' canagliflozin għandha tigi aġġustata għal jew tinzamm bhala 100 mg darba kuljum. Canagliflozin għandu jitwqqaf meta l-eGFR jkun b' mod persistenti taħt 45 mL/min/1.73 m² jew il-CrCl taħt 45 mL/min b' mod persistenti (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8, 5.1 u 5.2).

Canagliflozin m' għandux jintuża wkoll f' pazjenti b' mard tal-kliewi tal-ahħar stadju (ESRD - *end stage renal disease*) jew f' pazjenti fuq id-dijalisi minhabba li mhuwiex mistenni li jkun effettiv f' popolazzjonijiet bħal dawn (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif jew moderat, m' huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

Canagliflozin ma ġiex studjat f' pazjenti b' indebolimet qawwi tal-fwied u mhuwiex rrakkomandat biex jintuża f' dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' canagliflozin fit-tfal li għandhom taħt it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa. L-ebda dejta m' hi disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu mill-halq

Invokana għandu jittiehed mill-halq darba kuljum, l-ahjar qabel l-ewwel ikla tal-jum. Il-pilloli għandhom jinbelgħu sħaħ.

Jekk tinqabeż doża, din għandha tittiehed malli l-pazjenti jiftakar; madankollu m' għandhiex tittiehed doża doppja fl-istess jum.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

Invokana ma ġiex studjat f'pazjenti b'dijabete tat-tip 1 u għalhekk mhuwiex rakkomandat biex jintuża f'dawn il-pazjenti.

Invokana m'għandux jintuża għall-kura ta' ketoacidożi tad-dijabete minhabba li mhuwiex effettiv f'dan il-kuntest.

Użu f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

L-effikaċja ta' canagliflozin tiddependi fuq il-funzjoni tal-kliewi, u l-effikaċja tonqos f'pazjenti li għandhom indeboliment moderat tal-kliewi u x'aktarx tkun assenti f'pazjenti b'indeboliment qawwi tal-kliewi (ara sezzjoni 4.2).

F'pazjenti b'eGFR < 60 mL/min/1.73 m² jew CrCl < 60 mL/min, kienet irrappurata inċidenza oghla ta' reazzjonijiet avversi assoċjata ma' tnaqqis fil-volum (eż., sturdament mal-waqqaf, pressjoni baxxa ortostatika, pressjoni baxxa) b'mod partikolari bid-doża ta' 300 mg. Barra dan, f'pazjenti b'hal dawn kienet rrapportata aktar kazijiet ta' potassium għoli u zidiet akbar fil-kreatinina fis-serum u fin-nitroġenu mill-urea fid-dem (BUN-blood urea nitrogen) (ara sezzjoni 4.8).

Għalhekk, id-doża ta' canagliflozin għandha tkun limitata għal 100 mg darba kuljum f'pazjenti b'eGFR < 60 mL/min/1.73 m² jew CrCl < 60 mL/min u canagliflozin m'għandux jintuża f'pazjenti b'eGFR < 45 mL/min/1.73 m² jew CrCl < 45 mL/min (ara sezzjoni 4.2). Canagliflozin ma ġiex studjat f'indeboliment qawwi tal-kliewi (eGFR < 30 mL/min/1.73 m² jew CrCl < 30 mL/min) jew ESRD.

Monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliewi huwa rakkomandat kif ġej:

- Qabel jinbada canagliflozin u mill-inqas darba fis-sena, minn hemm 'il quddiem (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8, 5.1, u 5.2)
- Qabel jinbdew prodotti mediċinali li se jittiehdu flimkien miegħu li jistgħu jnaqqsu l-funzjoni tal-kliewi u kull tant żmien minn hemm 'il quddiem
- Għal funzjoni tal-kliewi li toqrob lejn indeboliment moderat tal-kliewi, mill-inqas darbtejn sa 4 darbiet fis-sena. Jekk il-funzjoni tal-kliewi tonqos b'mod persistenti aktar minn eGFR 45 mL/min/1.73 m² jew CrCl < 45 mL/min, il-kura b'canagliflozin għandha titwaqqaf.

Użu f'pazjenti b'riskju ta' reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum

Minhabba l-mod kif jaħdem, canagliflozin, billi jzid it-tnehhija tal-glukows fl-awrina (UGE - *urinary glukows excretion*) jinduċi dijuresi osmotika, li tista' tnaqqas il-volum intravaskulari u tbaxxi l-pressjoni (ara sezzjoni 5.1). Fi studji kliniċi kkontrollati ta' canagliflozin, zidiet fir-reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum (eż., sturdament mal-waqqaf, pressjoni baxxa ortostatika jew pressjoni baxxa) deheru b'mod aktar komuni bid-doża ta' 300 mg u sehhew l-aktar frekwenti fl-ewwel tliet xhur (ara sezzjoni 4.8).

Għandu jkun hemm kawtela f'pazjenti fejn tnaqqis fil-pressjoni ikkawżat minn canagliflozin jista' jkun ta' riskju għalihom, b'hal f'pazjenti magħrufa li għandhom mard tal-qalb, pazjenti b'eGFR < 60 mL/min/1.73 m², pazjenti li qegħdin fuq terapija kontra l-pressjoni għolja bi storja ta' pressjoni baxxa, pazjenti fuq dijuretici, jew pazjenti anzjani (età ≥ 65 sena) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Minhabba tnaqqis fil-volum, ġeneralment deher tnaqqis żgħir medju fl-eGFR fi żmien l-ewwel 6 ġimgħat mill-bidu tal-kura b'canagliflozin. F'pazjenti suxxettibbli għal tnaqqis akbar fil-volum intravaskulari kif spjegat fuq, xi drabi deher tnaqqis ikbar fl-eGFR (> 30%), li sussegwentement tjeib, u b'mod mhux frekwenti kien jehtieg twaqqif tal-kura b'canagliflozin. (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandu jinghatalhom parir biex jirrappurtaw sintomi ta' tnaqqis fil-volum. Canagliflozin mhuwiex rrakkomandat biex jintuża f'pazjenti li qed jirċievu diuretici 'loop' (ara sezzjoni 4.5) jew li għandhom tnaqqis fil-volum, eż, minhabba mard akut (bħal fil-każ ta' mard gastrointestinali).

Għal pazjenti li qegħdin jirċievu canagliflozin, f'każ ta' kondizzjonijiet interkurrenti li jistgħu jwasslu għal tnaqqis ta' volum (bħal fil-każ ta' mard gastrointestinali), huwa rrakkomandat monitoraġġ b'attenzjoni tal-istat tal-volum (eż., eżami fiżiku, kejl tal-pressjoni, testijiet tal-laboratorju inkluż testijiet tal-funzjoni tal-kliwi), u tal-elettroliti fis-serum. Twaqqif temporanju tal-kura b'canagliflozin jista' jittqies f'pazjenti li jiżviluppaw tnaqqis fil-volum waqt li jkunu fuq terapija b'canagliflozin sakemm il-kundizzjoni tiġi rregolata. Jekk jitwaqqaf, għandu jittqies monitoraġġ aktar frekwenti tal-glukows.

Ketoacidozi tad-dijabete

Każijiet rari ta' ketoacidozi tad-dijabete (DKA - *diabetic ketoacidosis*), inkluż każijiet ta' theddida għall-ħajja, ġew irrappurtati fi provi kliniċi u wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti ttrattati b'inibituri ta' SGLT2, inkluż b'canagliflozin. F'numru ta' każijiet, il-preżentazzjoni tal-kundizzjoni ma kinitx tipika b'żieda moderata ta' inqas minn 14 mmol/l (250 mg/dl) biss fil-valuri tal-glukows fid-dem. Mhuwiex magħruf jekk huwiex aktar probabbli li DKA isseħħ b'dozi oġhla ta' canagliflozin.

Ir-riskju ta' ketoacidozi tad-dijabete għandu jittqies f'każ ta' sintomi mhux speċifiċi bħal nawsja, rimettar, anoreksja, uġiġh fl-addome, għatx eċċessiv, diffikultà bit-tehid tan-nifs, konfużjoni, xejra ta' gheja jew nġhas mhux tas-soltu. Il-pazjenti għandhom jiġu vvalutati għal ketoacidozi immedjatament jekk isehhu dawn is-sintomi, irrispettivament mill-livell tal-glukows fid-dem tagħhom.

F'pazjenti fejn DKA tkun issuspettata jew iddijanjustikata, it-trattament b'canagliflozin għandu jitwaqqaf immedjatament.

It-trattament għandu jitwaqqaf għal ftit żmien f'pazjenti li jiddaħhlu l-isptar għal operazzjonijiet serji jew b'mard mediku serju akut. Fiż-żewġ każijiet, it-trattament b'canagliflozin jista' jinbeda mill-ġdid ladarba l-kundizzjoni tal-pazjent tistabbilixxi.

Qabel jinbeda canagliflozin, għandhom jittqiesu fatturi fl-istorja tal-pazjent li jistgħu jippredisponu għal ketoacidozi.

Il-pazjenti li jistgħu jkunu f'riskju akbar għal DKA jinkludu pazjenti b'riserva baxxa ta' funzjoni taċ-ċelluli beta (eż., pazjenti b'dijabete tat-tip 2 b'peptide C baxx jew dijabete awtoimmuni latenti fl-adulti (LADA - *latent autoimmune diabetes in adults*) jew pazjenti bi storja ta' pankreatite), pazjenti b'kundizzjonijiet li jwasslu għal ammont ristrett fl-ikel li jittiekel jew deidratazzjoni severa, pazjenti li għalihom id-dozi tal-insulina jiġu mnaqqsa u pazjenti b'żieda fil-htieġa għall-insulina minhabba mard mediku akut, operazzjoni jew abbuż tal-alkohol. Inibituri ta' SGLT2 għandhom jintużaw b'kawtela f'dawn il-pazjenti.

Il-bidu mill-ġdid ta' trattament b'inibitur ta' SGLT2 f'pazjenti li kellhom DKA qabel waqt li kienu fuq trattament b'inibitur ta' SGLT2 mhuwiex irrakkomandat hlief jekk jiġi identifikat u riżolt fattur ieħor ċar li jkun ppreċipita dan.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' canagliflozin f'pazjenti b'dijabete tat-tip 1 ma ġewx stabbiliti u canagliflozin m'għandux jintuża għat-trattament ta' pazjenti b'dijabete tat-tip 1. Dejta limitata minn provi kliniċi tissuggerixxi li DKA isseħħ bi frekwenza komuni meta pazjenti b'dijabete tat-tip 1 jiġu ttrattati b'inibituri ta' SGLT2.

Livelli oġhla ta' ematokrit

Kienet osservata żieda fl-ematokrit b'kura b'canagliflozin (ara sezzjoni 4.8); għalhekk, hija meħtieġa l-kawtela f'pazjenti li diġà għandhom livelli għolja ta' ematokrit.

Anzjani (età > 65 sena)

Pazjenti anzjani jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' tnaqqis fil-volum, għandhom aktar mnejn li jkunu kkurati b'dijuretici, u li jkollhom funzjoni indebolita tal-kliewi. F'pazjenti li għandhom ≥ 75 sena, kienet irrappurtata incidenza oghla ta' reazzjonijiet avversi assoċjata ma' tnaqqis fil-volum (eż., sturdament mal-waqqaf, pressjoni baxxa ortostatika, pressjoni baxxa). Barra dan, f'pazjenti bħal dawn kien irrappurtat tnaqqis ikbar fl-eGFR (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Infezzjonijiet mikotiċi tal-ġenitali

F'konsistenza mal-mekkanizmu ta' inibizzjoni tal-kotrasportatur 2 ta' *sodium* u *glukows* (SGLT2 - *sodium glukows co-transporter 2*) b'żieda fil-UGE, kienet irrappurtata kandidjasi vulvovaġinali fin-nisa u balanite jew balanopostite fl-irġiel fi provi kliniċi (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti rġiel u nisa bi storja ta' infezzjonijiet mikotiċi tal-ġenitali kellhom aktar mnejn jiżviluppaw infezzjoni. Balanite jew balanopostite seħhet primarjament f'pazjenti rġiel mhux ċirkonċiżi. F'ċirkustanzi rari, kienet irrappurtata fimosi u xi drabi saret ċirkonċiżjoni. Il-biċċa l-kbira ta' infezzjonijiet mikotiċi tal-ġenitali kienu kkurati b'kura topikali kontra l-fungus, ordnati minn professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa jew li bihom il-persuni kkuraw lilhom infushom filwaqt li komplew kura b'Invokana.

Insuffiċjenza tal-qalb

Esperjenza fil-klassi III tal-Assoċjazzjoni tal-Qalb ta' New York (NYHA - *New York Heart Association*) hija limitata, u ma hemm l-ebda esperjenza fi studji kliniċi b'canagliflozin fil-klassi IV ta' NYHA.

Stimi tal-awrina fil-laboratorju

Minhabba l-mod kif jaħdem, pazjenti li jiehdu canagliflozin ikollhom riżultat pożittiv għall-*glukows* fl-awrina tagħhom.

Intolleranza għall-lactose

Il-pilloli fihom il-lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, bid-defiċjenza ta' *Lapp lactase*, jew b'assorbiment hażin tal-*glukows-galactose* m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

Dijuretici

Canagliflozin jista' jżid mal-effett tad-dijuretici u jista' jżid ir-riskju ta' deidratazzjoni u pressjoni baxxa (ara sezzjoni 4.4).

L-insulina u sustanzi li jikkawżaw it-tnixxija tal-insulina

L-insulina u sustanzi li jikkawżaw it-tnixxija tal-insulina, bħal ma huma sulphonylureas, jistgħu jikkawżaw ipoglicemija. Għalhekk, tista' tkun tinhtieg doża aktar baxxa tal-insulina jew tas-sustanza li tikkawża t-tnixxija tal-insulina sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija meta jintużaw flimkien ma' canagliflozin (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

Effetti ta' prodotti mediċinali ohra fuq canagliflozin

Il-metabolizmu ta' canagliflozin iseħh primarjament permezz ta' konjugazzjoni tal-glukuronajd medjata minn UDP *glucuronosyl transferase* 1A9 (UGT1A9) u 2B4 (UGT2B4). Canagliflozin huwa ttrasportat mill-glikoproteina-P (P-gp) u mill-Proteina ta' Reżistenza tal-Kanċer tas-Sider (BCRP - Breast Cancer Resistance Protein).

Indutturi tal-enzimi (bħal St. John's wort [*Hypericum perforatum*], rifampicin, barbiturati, phenytoin, carbamazepine, ritonavir, efavirenz) jistgħu jikkawżaw tnaqqis fl-esponiment għal canagliflozin. Wara għoti ta' canagliflozin ma' rifampicin (induttur ta' diversi trasportaturi attivi u enzimi li jimmetabolizzaw il-medicini), kien osservat tnaqqis ta' 51% u 28% fl-esponiment sistemiku (AUC) għal canagliflozin u l-ogħla konċentrazzjoni (C_{max}) ta' canagliflozin. Dan it-tnaqqis fl-esponiment għal canagliflozin jista' jnaqqas l-effikaċja.

Jekk induttur kombinat ta' dawn l-enzimi UGT u l-proteini tat-trasport għandu jingħata flimkien ma' canagliflozin, ikun xieraq monitoraġġ tal-kontroll glicemiku biex jiġi stmat ir-rispons għal canagliflozin. Jekk induttur ta' dawn l-enzimi UGT jkollu jingħata flimkien ma' canagliflozin, għandha titqies zieda fid-doża għal 300 mg darba kuljum jekk f'dak iż-żmien il-pazjenti jkunu qed jittolleraw canagliflozin 100 mg darba kuljum, ikollhom $eGFR \geq 60$ mL/min/1.73 m² jew $CrCl \geq 60$ mL/min, u jkunu jeħtieġu kontroll glicemiku addizzjonali. F'pazjenti b' $eGFR 45$ mL/min/1.73 m² sa < 60 mL/min/1.73 m² jew $CrCl 45$ mL/min sa < 60 mL/min li jkunu qed jieħdu canagliflozin 100 mg jkunu qed jirċievu kura b'induttur tal-enzima UGT flimkien miegħu u li jkunu jeħtieġu kontroll glicemiku addizzjonali, għandhom jitqiesu terapiji oħra li baxxu l-glukows (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Hemm possibbiltà li cholestyramine inaqqas l-esponiment għal canagliflozin. L-għoti tad-doża ta' canagliflozin għandu jsehh mill-inqas siegħa qabel jew 4-6 sigħat wara l-għoti ta' sekwestratur tal-aċidu tal-bili biex jitnaqqas it-tfixkil li jista' jkun hemm fl-assorbiment tagħhom.

Studji ta' interazzjoni jissuġġerixxu li l-farmakokinetika ta' canagliflozin ma tinbidilx b'metformin, hydrochlorothiazide, kontraċettivi mill-halq (ethinyl estradiol u levonorgestrol), ciclosporin, u/jew probenecid.

Effetti ta' canagliflozin fuq prodotti mediċinali oħra

Digoxin: Il-kombinazzjoni ta' canagliflozin 300 mg darba kuljum għal 7 ijiem ma' doża waħda ta' digoxin 0.5 mg segwita minn 0.25 mg kuljum għal 6 ijiem wasslet għal zieda ta' 20% fl-AUC u zieda ta' 36% fis- C_{max} ta' digoxin, probabbilment minhabba inibizzjoni ta' P-gp. Canagliflozin kien osservat li jinibixxi P-gp *in vitro*. Pazjenti li qed jieħdu digoxin jew glikoċidi oħrajn tal-qalb (eż., digitoxin) għandhom jiġu mmonitorjati b'mod xieraq.

Dabigatran: L-effett tal-għoti flimkien ta' canagliflozin (inibitur dgħajjed ta' P-gp) fuq dabigatran etexilate (sottostrat ta' P-gp) ma ġiex studjat. Minhabba li konċentrazzjonijiet ta' dabigatran jistgħu jiżiedu fil-preżenza ta' canagliflozin, għandu jkun hemm monitoraġġ (wiehed ifittex sinjali ta' fsada jew anemija) meta dabigatran jingħata flimkien ma' canagliflozin.

Simvastatin: Il-kombinazzjoni ta' canagliflozin 300 mg darba kuljum għal 6 ijiem ma' doża waħda ta' simvastatin (sottostrat ta' CYP3A4) 40 mg wasslet għal zieda ta' 12% fl-AUC u zieda ta' 9% fis- C_{max} ta' simvastatin u zieda ta' 18% fl-AUC u zieda ta' 26% fis- C_{max} tal-aċidu ta' simvastatin. Iż-żidiet fl-esponimenti għal simvastatin u l-aċidu ta' simvastatin mhumiex meqjusa rilevanti b'mod kliniku.

Ma tistax tiġi eskluża inibizzjoni ta' BCRP b'canagliflozin fil-livell tal-intestini u għalhekk tista' ssehh zieda fl-esponiment għall-prodotti mediċinali ttrasportati minn BCRP, eż. ċerti statins bħal rosuvastatin u xi prodotti mediċinali oħra ta' kontra l-kanċer.

Fi studji ta' interazzjoni, canagliflozin fl-istat fiss ma kellu l-ebda effett rilevanti b'mod kliniku fuq il-farmakokinetika ta' metformin, kontraċettivi mill-halq (ethinyl estradiol u levonorgestrol), glibenclamide, paracetamol, hydrochlorothiazide, jew warfarin.

Interferenza bejn il-medicina/test tal-laboratorju

Assaġġ 1,5-AG

Żidiet fit-tnehhija tal-glukows fl-awrina b'Invokana jistgħu jnaqqsu l-livelli ta' 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) b'mod falz u b'hekk kejl ta' 1,5-AG ma jkunx affidabbli biex jiġi stmat il-kontroll glicemiku. Għalhekk, assaġġi ta' 1,5-AG m'għandhomx jintużaw għal stima ta' kontroll glicemiku

f'pazjenti fuq canagliflozin. Għal aktar dettall, jista' jkun għaqli li tikkuntattja l-manifattur speċifiku tal-assaġġ 1,5-AG.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta mill-użu ta' canagliflozin f'nisa tqal. Studji f'animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Canagliflozin m'għandux jingħata waqt it-tqala. Meta wiehed jiskopri li hemm tqala, kura b'canagliflozin għandha titwaqqaf.

Treddigh

Mhux magħruf jekk canagliflozin u/jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Dejta farmakodinamika/tossikoloġika fl-animali uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' canagliflozin/metaboliti fil-ħalib, kif ukoll effetti medjati b'mod farmakoloġiku fi frieh li qed jitreddgħu u f'firien żgħażaġħ esposti għal canagliflozin (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi ma jistax jiġi eskluż. Canagliflozin m'għandux jintuza waqt it-treddigh.

Fertilità

L-effett ta' canagliflozin fuq il-fertilità fil-bnedmin ma kienx studjat. Ma kienu osservati l-ebda effetti fuq il-fertilità fi studji b'animali (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Canagliflozin m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, il-pazjenti għandhom jiġu mwissija dwar ir-riskju ta' ipoglicemija meta canagliflozin jintuza bħala terapija miżjuda mal-insulina jew ma' sustanza li tikkawza t-tnixxija tal-insulina, u għar-riskju oġġla ta' reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum, bħal ma huwa sturdament mal-waqqaf (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Is-sigurtà ta' canagliflozin kienet evalwata f'10,285 pazjent b'dijabete tat-tip 2, inkluż 3,139 pazjent ikkurati b'100 mg canagliflozin u 3,506 pazjent ikkurati bi 300 mg canagliflozin, li rċiew il-prodott mediċinali f'disa' studji kliniċi tal-fażi 3 ikkontrollati u double-blind.

L-istima primarja ta' sigurtà u tollerabbiltà saret f'analizi kollettiva (n = 2,313) ta' erba' studji kliniċi ta' 26 ġimgħa kkontrollati bil-plaċebo (monoterapija u terapija miżjuda ma' metformin, metformin u wiehed mis-sulphonylureas, u metformin u pioglitazone). Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati bl-aktar mod komuni waqt il-kura kienu ipoglicemija meta mogħti flimkien mal-insulina jew wiehed mis-sulphonylureas, kandidjasi vulvovaginali, infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina, u polijurja jew pollakijurja (i.e., il-frekwenza tal-għamil tal-awrina). Reazzjonijiet avversi li wasslu għat-twaqqif f'≥ 0.5% tal-pazjenti kollha kkurati b'canagliflozin f'dawn l-istudji kienu kandidjasi vulvovaginali (0.7% tal-pazjenti nisa) u balanite jew balanopostite (0.5% tal-pazjenti rġiel). Analizi addizzjonali ta' sigurtà (inkluż dejta fuq perjodu twil ta' żmien) minn dejta mill-programm shih ta' canagliflozin (studji kkontrollati bil-plaċebo u b'mod attiv) saru biex jiġu stmati r-reazzjonijiet avversi rrapportati sabiex jiġu identifikati reazzjonijiet avversi (ara tabella 1) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi f'tabella 1 huma msejsa fuq analizi kolettiva ta' l-erba' studji kliniċi ta' 26 ġimgha kkontrollati bil-plaċebo (n = 2,313) deskritti fuq. Reazzjonijiet avversi rapportati minn użu dinji ta' wara t-tqeghid fis-suq huma inklużi wkoll f'din it-tabella. Reazzjonijiet avversi elenkati taht huma kklassifikati skont il-frekwenza u l-klassi tas-sistemi u tal-organi (SOC). Il-kategoriji ta' frekwenza huma ddefiniti skont il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 1: Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi (MedDRA) fi studji kkontrollati bi plaċebo^a u mill-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq

Klassi tas-sistemi u tal-organi Frekwenza	Reazzjoni avversa
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	
komuni ħafna	Ipoglicemija meta moghti flimkien mal-insulina jew sulphonylurea
mhux komuni	Deidratazzjoni*
rari	Ketoaċidożi tad-dijabete**
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	
mhux komuni	Sturdament mal-waqqaf*, Sinkope*
<i>Disturbi vaskulari</i>	
mhux komuni	Pressjoni baxxa*, Pressjoni baxxa ortostatika*
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>	
komuni	Stitikezza, Ghatx ^b , Dardir
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>	
mhux komuni	Raxx ^c , Urtikarja
mhux magħruf	Angjoedema ^d
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i>	
mhux komuni	Ksur fl-għadam ^e
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarka</i>	
komuni	Polijurja jew Pollakijurja ^f , Infezzjoni fl-apparat tal-awrina (pijelonefrite u urosepsis ġew rapportati wara t-tqeghid fis-suq)
mhux komuni	Insuffiċjenza tal-kliwi (l-aktar fil-kuntast ta' tnaqqis fil-volum)
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>	
komuni ħafna	Kandidjasi vulvovaginali ^{**g}
komuni	Balanite jew balanopostite ^{**h}
<i>Investigazzjonijiet</i>	
komuni	Dislipidemija ⁱ , Żieda fl-ematokrit ^{**j}
mhux komuni	Żieda fil-kreatinina fid-demm ^{**k} , Żieda fil-urea fid-demm ^{**l} , Żieda fil-potassium fid-demm ^{**m} , Żieda fil-phosphate fid-demm ⁿ

* Marbuta ma' tnaqqis fil-volum; ara sezzjoni 4.4.

** Ara sezzjoni 4.4.

^a Profili ta' dejta ta' sigurtà minn studji individwali piviali (inkluż studji f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliwi; pazjenti ikbar fl-età [età ta' ≥ 55 sena sal-età ta' ≤ 80 sena]; pazjenti b'żieda fir-riskju kardjovaskulari) generalment kienu konsistenti mar-reazzjonijiet avversi identifikati f'din it-tabella.

^b Ghatx jinkludi t-termini ghatx, halq xott, u polidipsja.

- ^c Raxx jinkludi t-termini raxx eritematuż, raxx mifruż, raxx makulari, raxx makulopapulari, raxx papulari, raxx pruritiku, raxx pustulari u raxx vesikulari.
- ^d Abbażi ta' esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq b' canagliflozin.
- ^e Ksur fl-ghadam ġie rrapportat f' 0.7% u 0.6% għal canagliflozin 100 mg u 300 mg, rispettivament, meta mqabbel ma' 0.3% għall-plaċebo. Ara s-sezzjoni ksur fl-ghadam taht għal aktar infomazzjoni.
- ^f Poliurja jew pollakijurja jinkludu t-termini poliurja, pollakijurja, urġenza biex wiehed jagħmel l-awrina, nokturja, u zieda fl-ammont tal-awrina.
- ^g Kandidjasi vulvovaginali tinkludi t-termini terms kandidjasi vulvovaginali, infezzjoni vulvovaginali mikotika, vulvovaginite, infezzjoni fil-vagina, vulvite, u infezzjoni ġenitali bil-fungu.
- ^h Balanite jew balanopostite jinkludu t-termini balanite, balanopostite, balanite candida, u infezzjoni ġenitali bil-fungu.
- ⁱ Żidiet perċentwali medji mil-linja bażi għal canagliflozin 100 mg u 300 mg *versus* plaċebo, rispettivament, kienu kolesterol totali 3.4% u 5.2% *versus* 0.9%; kolesterol HDL 9.4% u 10.3% *versus* 4.0%; kolesterol LDL 5.7% u 9.3% *versus* 1.3%; kolesterol mhux HDL 2.2% u 4.4% *versus* 0.7%; trigliċeridi 2.4% u 0.0% *versus* 7.6%.
- ^j Bidliet medji mil-linja bażi fl-ematokrit kienu 2.4% u 2.5% għal canagliflozin 100 mg u 300 mg, rispettivament, meta mqabbla ma' 0.0% għal plaċebo.
- ^k Bidliet perċentwali medji mil-linja bażi fil-kreatinina kienu 2.8% u 4.0% għal canagliflozin 100 mg u 300 mg, rispettivament, meta mqabbla ma' 1.5% għal plaċebo.
- ^l Bidliet perċentwali medji mil-linja bażi tan-nitroġenu mill-urea fid-demmi kienu 17.1% u 18.0% għal canagliflozin 100 mg u 300 mg, rispettivament, meta mqabbla ma' 2.7% għal plaċebo.
- ^m Bidliet perċentwali medji mil-linja bażi fil-potassium fid-demmi kienu 0.5% u 1.0% għal canagliflozin 100 mg u 300 mg, rispettivament, meta mqabbla ma' 0.6% għal plaċebo.
- ⁿ Bidliet perċentwali medji mil-linja bażi fil-phosphate fis-serum kienu 3.6% u 5.1% għal canagliflozin 100 mg u 300 mg, meta mqabbla ma' 1.5% għal plaċebo.

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum

Fl-analizi kollettiva tal-erba' istudji ta' 26 ġimġha kkontrollati bil-plaċebo, l-inċidenza tar-reazzjonijiet avversi kollha marbuta ma' tnaqqis fil-volum (eż., sturdament mal-waqqaf, pressjoni baxxa ortostatika, pressjoni baxxa, deidratazzjoni, u sinkope) kienet 1.2% għal canagliflozin 100 mg, 1.3% għal canagliflozin 300 mg, u 1.1% għall-plaċebo. L-inċidenza bil-kura ta' canagliflozin fiż-żewġ studji kkontrollati b' mod attiv kienet tixbah lil dik bil-medicini li tqabblu miegħu.

Fl-istudju kardjovaskulari assenjat, fejn il-pazjenti kienu ġeneralment ikbar fl-età b' rata oġhla ta' kumplikazzjonijiet tad-dijabete, l-inċidenzi ta' reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum kienu 2.8% b' canagliflozin 100 mg, 4.6% b' canagliflozin 300 mg, u 1.9% bi plaċebo.

Biex jiġu stmata l-fatturi ta' riskju għal dawn ir-reazzjonijiet avversi, saret analizi kollettiva akbar (N = 9,439) ta' pazjenti minn tmien studji kkontrollati tal-fażi 3 li ġabret fiha ż-żewġ dozi ta' canagliflozin. F'din l-analizi kollettiva, pazjenti fuq dijuretici 'loop', patients b'eGFR minn 30 mL/min/1.73 m² sa < 60 mL/min/1.73 m² fil-linja bażi, u pazjenti ≥ 75 sena ġeneralment kellhom inċidenzi oġhla ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi. Għal pazjenti fuq dijuretici loop, l-inċidenzi kienu 3.2% fuq canagliflozin 100 mg u 8.8% fuq canagliflozin 300 mg meta mqabbla ma' 4.7% fil-grupp ta' kontroll. Għal pazjenti b'eGFR minn 30 mL/min/1.73 m² sa < 60 mL/min/1.73 m² fil-linja bażi, l-inċidenzi kienu 4.8% fuq canagliflozin 100 mg u 8.1% fuq canagliflozin 300 mg meta mqabbla ma' 2.6% fil-grupp ta' kontroll. F'pazjenti ≥ 75 sena, l-inċidenzi kienu 4.9% fuq canagliflozin 100 mg u 8.7% fuq canagliflozin 300 mg meta mqabbla ma' 2.6% fil-grupp ta' kontroll (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Fl-istudju kardjovaskulari assenjat u l-analizi kollettiva akbar, twaqqif minhabba reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum u reazzjonijiet avversi serji marbuta ma' tnaqqis fil-volum ma' zdidux b' canagliflozin.

Ipoglicemija f' terapija miżjuda mal-insulina jew ma' sustanzi li jikkawżaw it-tnixxija tal-insulina

Il-frekwenza tal-ipoglicemija kienet baxxa (madwar 4%) fost il-gruppi tal-kura, inkluż il-plaċebo, meta intuża bhala monoterapija jew miżjud ma' metformin. Meta canagliflozin zdid ma' terapija bl-insulina, kienet osservata ipoglicemija f' 49.3%, 48.2%, u 36.8% tal-pazjenti kkurati b' canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, u bi plaċebo, rispettivament, u ipoglicemija qawwija sehhet f' 1.8%, 2.7%, u 2.5% tal-pazjenti kkurati b' canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, u bi plaċebo,

rispettivament. Meta canagliflozin żdied ma' terapija b'wiehed mis-sulphonylureas, ipoglicemija kienet osservata f' 4.1%, 12.5%, u 5.8% tal-pazjenti kkurati b'canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, u bi placebo, rispettivament (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

Infezzjonijiet mikotiċi fil-ġenitali

Kandidjasi vulvovaġinali (inkluż vulvovaginite u infezzjoni vulvovaġinali mikotika) kienet irrappurtata f' 10.4% u 11.4% tal-pazjenti nisa kkurati b'canagliflozin 100 mg u canagliflozin 300 mg, rispettivament, meta mqabbla ma' 3.2% f'pazjenti nisa kkurati bi placebo. Il-biċċa l-kbira tar-rapporti ta' kandidjasi vulvovaġinali seħħew waqt l-ewwel erba' xhur ta' kura b'canagliflozin. Fost pazjenti nisa li kienu qed jieħdu canagliflozin, 2.3% kellhom aktar minn infezzjoni waħda. B'kollox, 0.7% tal-pazjenti nisa kollha waqqfu canagliflozin minhabba kandidjasi vulvovaġinali (ara sezzjoni 4.4).

Balanite jew balanopostite kandidjali kienet irrappurata f' 4.2% u 3.7% tal-pazjenti rġiel ikkurati b'canagliflozin 100 mg u canagliflozin 300 mg, rispettivament, meta mqabbla ma' 0.6% f'pazjenti rġiel ikkurati bi placebo. Fost pazjenti rġiel li kienu qed jieħdu canagliflozin, 0.9% kellhom aktar minn infezzjoni waħda. B'kollox, 0.5% tal-pazjenti rġiel waqqfu canagliflozin minhabba balanite jew balanopostite kandidjali. F'kazijiet rari, giet irrappurtata fimosi u xi drabi saret ċirkonċizzjoni (ara sezzjoni 4.4).

Infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina

Infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina kienu rrappurtati b'mod aktar komuni għal canagliflozin 100 mg u 300 mg (5.9% *versus* 4.3%, rispettivament) meta mqabbla ma' 4.0% bi placebo. Il-biċċa l-kbira tal-infezzjonijiet kienu hfief sa moderati bl-ebda zieda fl-okkorrenza ta' reazzjonijiet avversi serji. L-individwi rrispondew għal kura standard filwaqt li komplew bil-kura b'canagliflozin.

Ksur fl-għadam

Fi studju kardjovaskulari ta' 4,327 pazjent b'riskju magħruf jew kbir ta' mard kardjovaskulari, ir-rati ta' inċidenza ta' ksur fl-għadam kienu 1.6, 1.6, u 1.1 għal kull 100 sena ta' esponiment ta' pazjent għal canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, u placebo, rispettivament, bl-iżbilanċ fil-ksur jseħh fil-bidu fi żmien l-ewwel 26 ġimgha ta' terapija. Fi studji oħra ta' dijabete tat-tip 2 b'canagliflozin, li fihom giet irregistrata popolazzjoni dijabetika ġenerali ta' madwar 5,800 pazjent, ma kienet osservata l-ebda differenza fir-riskju ta' ksur meta mqabbla ma' kontroll. Wara 104 ġimghat ta' kura, canagliflozin m'affettwax id-densita tal-minerali tal-għadam b'mod avvers.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani (età ≥ 65 sena)

F'analizi kollettiva ta' tmien studji kkontrollati bi placebo u b'mod attiv, il-profil ta' sigurtà f'pazjenti anzjani kien ġeneralment konsistenti ma' dak ta' pazjenti iżgħar fl-età. Pazjenti ta' ≥ 75 sena kellhom inċidenza oghla ta' reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum (bħal sturdament mal-waqqaf, pressjoni baxxa ortostatika, pressjoni baxxa) b'inċidenzi ta' 4.9%, 8.7%, u 2.6% meta kienu fuq canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, u fil-grupp ta' kontroll, rispettivament. Kien irrappurtat tnaqqis fl-eGFR (-3.6% u -5.2%) b'canagliflozin 100 mg u canagliflozin 300 mg, rispettivament, meta mqabbel mal-grupp ta' kontroll (-3.0%) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi (eGFR < 60 mL/min/1.73 m² jew CrCl < 60 mL/min)

Pazjenti b'eGFR < 60 mL/min/1.73 m² jew CrCl < 60 mL/min fil-linja bażi kellhom inċidenza oghla ta' reazzjonijiet avversi assoċjati ma' tnaqqis fil-volum (eż., sturdament mal-waqqaf, pressjoni baxxa ortostatika, pressjoni baxxa) b'inċidenzi ta' 4.7%, 8.1%, u 1.5% meta kienu fuq canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, u placebo, rispettivament (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

L-inċidenza totali ta' zieda fil-livell tal-potassium fis-serum kienet oghla f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliwi b'inċidenzi ta' 7.5%, 12.3%, u 8.1% meta kienu fuq canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, u placebo, rispettivament. B'mod ġenerali, iż-żieda kienet temporanja u ma kinitx teħtieġ kura speċifika.

Kienu osservati żidiet ta' 10-11% fil-kreatinina fis-serum u ta' madwar 12% f'BUN biż-żewġ doži ta' canagliflozin. Il-proporzjon ta' pazjenti bi tnaqqis akbar fl-eGFR (> 30%) fi kwalunkwe żmien waqt il-kura kien 9.3%, 12.2%, u 4.9% b'canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, u placebo, rispettivament. Meta l-istudju lahaq l-iskop finali, 3.0% tal-pazjenti kkurati b'canagliflozin 100 mg, 4.0% b'canagliflozin 300 mg, u 3.3% bi placebo kellhom tnaqqis bħal dan (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'Appendiċi V.**

4.9 Doża eċċessiva

Doži waħdiet sa 1,600 mg ta' canagliflozin f'individwi f'saħħithom u canagliflozin 300 mg darbtejn kuljum għal 12-il ġimgha f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 kienu ġeneralment ittollerati tajjeb.

Terapija

F'każ ta' doża eċċessiva, huwa raġonevoli li wiehed juża l-miżuri ta' sapport tas-soltu, eż., nehhi l-materjal mhux assorbit mill-passaġġ gastrointestinali, uża monitoraġġ kliniku u ibda miżuri kliniċi kif meħtieġ. Ammont insinifikanti ta' canagliflozin tneħħa matul sessjoni ta' 4 sigħat ta' emodijalisi. Canagliflozin mhuwiex mistenni li jintneħħa permezz ta' dijalisi mill-peritonew.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini użati fid-dijabete, Mediċini oħra li jbaxxu l-livell ta' *glukows* fid-dem, minbarra l-insulini. Kodiċi ATC: A10BX11.

Mekkanizmu ta' azzjoni

It-trasportatur SGLT2, maħruġ mit-tubuli prossimali tal-kliewi, huwa responsabbli għall-biċċa l-kbira tal-assorbiment mill-ġdid tal-*glukows* iffiltrat mill-kavità tat-tubuli. Pazjenti bid-dijabete ntwera li jkollhom livell oġhla ta' assorbiment mill-ġdid tal-*glukows* mill-kliewi li jista' jikkontribwixxi għal livelli oġhla b'mod persistenti tal-konċentrazzjonijiet tal-*glukows* fid-dem. Canagliflozin huwa inibitur ta' SGLT2 attiv meta mogħti mill-halq. Billi jinibixxi SGLT2, canagliflozin inaqqas l-assorbiment mill-ġdid tal-*glukows* iffiltrat u jbaxxi l-punt li fih il-kliewi jirreaġixxu għall-*glukows* (RT_G - *renal threshold for glukows*) u b'hekk iżid l-UGE u jnaqqas il-konċentrazzjonijiet għoljin tal-*glukows* fil-plażma b'dan il-mekkanizmu indipendenti mill-insulina f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2. Iż-żieda fil-UGE b'inibizzjoni ta' SGLT2 tfisser ukoll dijuresi osmotika, bl-effett dijuretiku li jwassal għal tnaqqis fil-pressjoni sistolika tad-dem; iż-żieda fil-UGE twassal għal telf ta' kaloriji u għalhekk tnaqqis fl-piż tal-ġisem, kif intwera fi studji ta' pazjenti b'dijabete tat-tip 2.

L-azzjoni ta' canagliflozin li żżid il-UGE u b'mod dirett tnaqqas il-*glukows* fil-plażma hija indipendenti mill-insulina. Kien osservat titjib fl-istima tal-mudell tal-omeostasi għall-funzjoni taċ-ċellula beta (HOMA beta-cell - *homeostasis model assessment for beta-cell function*) u titjib fir-rispons ta' tnixxija tal-insulina miċ-ċelluli beta għal stimulu ta' ikla mħallta fi studji kliniċi b'canagliflozin.

Fi studji tal-fażi 3, għoti ta' canagliflozin 300 mg qabel l-ikel ipprovdha tnaqqis akbar fil-hruġ tal-*glukows* wara l-ikel minn dak osservat bid-doża ta' 100 mg. Parti minn dan l-effett bid-doża ta' 300 mg ta' canagliflozin jista' jkun minhabba inibizzjoni lokali ta' SGLT1 tal-intestini (trasportatur importanti tal-*glukows* fl-intestini) marbuta ma' konċentrazzjonijiet temporanji għoljin ta'

canagliflozin fil-kavità tal-intestini qabel l-assorbiment tal-prodott mediċinali (canagliflozin huwa inibitur b'qawwa baxxa tat-trasportatur ta' SGLT1). Studji ma wrew l-ebda assorbiment hażin tal-*glukows* b'canagliflozin.

Effetti farmakodinamiċi

Wara dozi wahdiet u hafna dozi ta' canagliflozin mill-halq lill-pazjenti b'dijabete tat-tip 2, kienu osservati tnaqqis fl-RT_G li jiddeppendi mid-doża u zidiet fil-UGE. Mill-valur ta' RT_G tal-bidu ta' madwar 13 mmol/L, l-akbar soppressjoni fil-medja ta' RT_G f'24 siegħa dehret bid-doża ta' 300 mg kuljum għal madwar 4 mmol/L sa 5 mmol/L f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 fl-istudji ta' fażi 1, li jissuġġerixxu riskju baxx ta' ipoglicemija kkawżata mill-kura. It-tnaqqis fl-RT_G wassal għal zieda fil-UGE f'individwi b'dijabete tat-tip 2 kkurati b'100 mg jew 300 mg ta' canagliflozin fuq medda bejn 77 g/jum u 119-il g/jum tul l-istudji tal-fażi 1; il-UGE osservat ifisser telf ta' 308 kcal/jum sa 476 kcal/jum. It-tnaqqis fl-RT_G u ż-zieda fil-UGE inżammu fuq perjodu ta' 26 ġimgħa ta' għoti tad-dozi f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2. Dehru zidiet moderati (ġeneralment < 400 mL sa 500 mL) fil-volum ta' kuljum tal-awrina li naqsu fuq perjodu ta' diversi jiem ta' għoti tad-dozi. It-tnehhija tal-aċidu uriku fl-awrina żdiedet b'mod temporanju permezz ta' canagliflozin (żdiedet b'19% meta mqabbla mal-linja bażi f'jum 1 imbagħad naqset għal 6% f'jum 2 u 1% f'jum 13). Dan kien akkumpanjat minn tnaqqis miżmum ta' madwar 20% fil-konċentrazzjoni tal-aċidu uriku fis-serum.

Fi studju b'doża wahda f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2, kura bi 300 mg qabel ikla mħallta dewmet l-assorbiment tal-*glukows* mill-imsaren u naqset il-*glukows* wara l-ikel kemm permezz ta' mekkanizmu tal-kliewi kif ukoll b' mekkanizmu mhux tal-kliewi.

Effikaċja klinika u sigurtà

Total ta' 10,285 pazjent b'dijabete tat-tip 2 pparteċipaw f'disa' studji ta' sigurtà u effikaċja klinika, double-blind, ikkontrollati, li saru biex jistmaw l-effetti ta' Invokana fuq il-kontroll glicemiku. Id-distribuzzjoni tar-razez kienet 72% Bojod, 16% Asjatiċi, 4% Suwed, u 8% gruppi oħra. Sittax fil-mija tal-pazjenti kienu ta' dixxendenza Spanjola. Madwar 58% tal-pazjenti kienu rġiel. Il-pazjenti kellhom età globali medja ta' 59.6 sena (medda minn 21 sena sa 96 sena), bi 3,082 pazjent li kellhom ≥ 65 sena u 510 pazjenti li kellhom ≥ 75 sena. Tmienja u hamsin fil-mija (58%) tal-pazjenti kellhom inidiċi tal-massa tal-ġisem (BMI - *body mass index*) ta' ≥ 30 kg/m². Fil-programm ta' żvilupp kliniku, kienu evalwati 1,085 pazjent b'eGFR minn 30 mL/min/1.73 m² sa < 60 mL/min/1.73 m² fil-linja bażi.

Studji kkontrollati bi placebo

Canagliflozin ġie studjat bħala monoterapija, terapija doppja ma' metformin, terapija doppja ma' wiehed mis-sulphonylureas, terapija tripla ma' metformin u wiehed mis-sulphonylureas, terapija tripla ma' metformin u pioglitazone, u bħala terapija mizjuda mal-insulina (tabella 2). Fil-biċċa l-kbira, canagliflozin ipproduċa riżultati sinifikanti (p < 0.001) b'mod kliniku u statistikament sinifikanti fil-kontroll glicemiku, inkluż HbA_{1c}, il-perċentwal ta' pazjenti li kisbu HbA_{1c} < 7%, bidla mil-linja bażi tal-*glukows* fil-plażma waqt is-sawm (FPG - *fasting plasma glukows*), u l-*glukows* sagħtejn wara ikla (PPG - *postprandial glukows*) meta mqabbel ma' placebo. Barra dan, kienu osservati tnaqqis fil-piż tal-ġisem u fil-pressjoni sistolika meta mqabbla ma' placebo.

Tabella 2: Riżultati ta' effikaċja minn studji kliniċi kkontrollati bi placebo^a

	Monoterapija (26 ġimgħa)		
	Canagliflozin		Placebo (N = 192)
	100 mg (N = 195)	300 mg (N = 197)	
HbA_{1c} (%)			
Linja bażi (medja)	8.06	8.01	7.97
Bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-0.77	-1.03	0.14
Differenza mill-placebo (medja aġġustata) (95% CI)	-0.91 ^b (-1.09; -0.73)	-1.16 ^b (-1.34; -0.98)	N/A ^c
Pazjenti (%) li kisbu HbA_{1c} < 7%	44.5 ^b	62.4 ^b	20.6

Piż tal-ġisem			
Linja bażi (medja) f'kg	85.9	86.9	87.5
% ta' bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-2.8	-3.9	-0.6
Differenza mill-plaċebo (medja aġġustata) (95% CI)	-2.2 ^b (-2.9; -1.6)	-3.3 ^b (-4.0; -2.6)	N/A ^c
Terapija doppja ma' metformin (26 ġimgha)			
	Canagliflozin + metformin		Plaċebo + metformin (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA_{1c} (%)			
Linja bażi (medja)	7.94	7.95	7.96
Bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-0.79	-0.94	-0.17
Differenza mill-plaċebo (medja aġġustata) (95% CI)	-0.62 ^b (-0.76; -0.48)	-0.77 ^b (-0.91; -0.64)	N/A ^c
Pazjenti (%) li kisbu HbA_{1c} < 7%	45.5 ^b	57.8 ^b	29.8
Piż tal-ġisem			
Linja bażi (medja) f'kg	88.7	85.4	86.7
% ta' bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-3.7	-4.2	-1.2
Differenza mill-plaċebo (medja aġġustata) (95% CI)	-2.5 ^b (-3.1; -1.9)	-2.9 ^b (-3.5; -2.3)	N/A ^c
Terapija tripla ma' metformin u sulphonylurea (26 ġimgha)			
	Canagliflozin + metformin u sulphonylurea		Plaċebo + metformin u sulphonylurea (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA_{1c} (%)			
Linja bażi (medja)	8.13	8.13	8.12
Bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-0.85	-1.06	-0.13
Differenza mill-plaċebo (medja aġġustata) (95% CI)	-0.71 ^b (-0.90; -0.52)	-0.92 ^b (-1.11; -0.73)	N/A ^c
Pazjenti (%) li kisbu HbA_{1c} < 7%	43.2 ^b	56.6 ^b	18.0
Piż tal-ġisem			
Linja bażi (medja) f'kg	93.5	93.5	90.8
% ta' bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-2.1	-2.6	-0.7
Differenza mill-plaċebo (medja aġġustata) (95% CI)	-1.4 ^b (-2.1; -0.7)	-2.0 ^b (-2.7; -1.3)	N/A ^c
Terapija miżjuda mal-insulina^d (18-il ġimgha)			
	Canagliflozin + insulina		Plaċebo + insulina (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Linja bażi (medja)	8.33	8.27	8.20
Bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-0.63	-0.72	0.01
Differenza mill-plaċebo (medja aġġustata) (97.5% CI)	-0.65 ^b (-0.73; -0.56)	-0.73 ^b (-0.82; -0.65)	N/A ^c
Pazjenti (%) li kisbu HbA_{1c} < 7%	19.8 ^b	24.7 ^b	7.7
Piż tal-ġisem			
Linja bażi (medja) f'kg	96.9	96.7	97.7
% ta' bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-1.8	-2.3	0.1

Differenza mill-plaċebo (medja aġġustata) (97.5% CI)	-1.9 ^b (-2.2; -1.5)	-2.4 ^b (-2.8; -2.0)	N/A ^c
--	-----------------------------------	-----------------------------------	------------------

^a Popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi kkurata bl-użu tal-ahhar osservazzjoni fl-istudju qabel terapija glicemika ta' salvataġġ.

^b $p < 0.001$ meta mqabbel ma' plaċebo.

^c Ma jghoddx f'dan il-każ.

^d Canagliflozin bhala terapija miżjuda mal-insulina (ma' prodotti mediċinali ohra li jbaxxu l-glukows jew minghajrhom).

Barra l-istudji pprezentati fuq, riżultati ta' effikaċja glicemika osservati f'sottostudju ta' 18-il ġimgha ta' terapija doppja ma' wiehed mis-sulphonylureas u studju ta' 26 ġimgha ta' terapija tripla b'metformin u pioglitazone kienu ġeneralment kumparabbli ma' dawk osservati fi studji ohra.

Studji kkontrollati b'mod attiv

Canagliflozin ġie mqabbel ma' glimepiride bhala terapija doppja ma' metformin u mqabbel ma' sitagliptin bhala terapija tripla ma' metformin u wiehed mis-sulphonylureas (tabella 3). Canagliflozin 100 mg bhala terapija doppja ma' metformin iproduċa tnaqqis jixxiebah fl-HbA_{1c} mil-linja bażi u t-300 mg pproduċiet tnaqqis superjuri ($p < 0.05$) fl-HbA_{1c} meta mqabbla ma' glimepiride, biex b'hekk wera li ma kienx inferjuri. Proporzjon iżgħar ta' pazjenti kkurati b'canagliflozin 100 mg (5.6%) u canagliflozin 300 mg (4.9%) kellhom tal-inqas episodju/każ wiehed ta' ipoglicemija fuq perjodu ta' 52 ġimgha ta' kura meta mqabbel mal-grupp ikkurat b'glimepiride (34.2%). Fi studju li qabbel canagliflozin 300 mg ma' sitagliptin 100 mg f'terapija tripla ma' metformin u wiehed mis-sulphonylureas, canagliflozin wera tnaqqis mhux inferjuri ($p < 0.05$) u superjuri ($p < 0.05$) f'HbA_{1c} meta mqabbel ma' sitagliptin. L-incidenta ta' episodji/każijiet ta' ipoglicemija b'canagliflozin 300 mg u sitagliptin 100 mg kienet 40.7% u 43.2%, rispettivament. Kien osservat ukoll titjib sinifikanti fil-piż tal-ġisem u tnaqqis fil-pressjoni sistolika meta mqabbla kemm ma' glimepiride kif ukoll ma' sitagliptin.

Tabella 3: Riżultati ta' effikaċja minn studji kliniċi kkontrollati b'mod attiv^a

Imqabbel ma' glimepiride bhala terapija doppja ma' metformin (52 ġimgha)			
	Canagliflozin + metformin		Glimepiride (titrat) + metformin (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
HbA_{1c} (%)			
Linja bażi (medja)	7.78	7.79	7.83
Bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-0.82	-0.93	-0.81
Differenza minn glimepiride (medja aġġustata) (95% CI)	-0.01 ^b (-0.11; 0.09)	-0.12 ^b (-0.22; -0.02)	N/A ^c
Pazjenti (%) li kisbu HbA_{1c} < 7%	53.6	60.1	55.8
Piż tal-ġisem			
Linja bażi (medja) f'kg	86.8	86.6	86.6
% ta' bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-4.2	-4.7	1.0
Differenza minn glimepiride (medja aġġustata) (95% CI)	-5.2 ^b (-5.7; -4.7)	-5.7 ^b (-6.2; -5.1)	N/A ^c
Imqabbel ma' sitagliptin bhala terapija tripla ma' metformin u sulphonylurea (52 ġimgha)			
	Canagliflozin 300 mg + metformin u sulphonylurea (N = 377)		Sitagliptin 100 mg + metformin u sulphonylurea (N = 378)
HbA_{1c} (%)			
Linja bażi (medja)	8.12		8.13
Bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-1.03		-0.66
Differenza minn sitagliptin (medja aġġustata) (95% CI)	-0.37 ^b (-0.50; -0.25)		N/A ^c

Pazjenti (%) li kisbu HbA_{1c} < 7%	47.6	35.3
Piż tal-ġisem		
Linja bażi (medja) f'kg	87.6	89.6
% ta' bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-2.5	0.3
Differenza minn sitagliptin (medja aġġustata) (95% CI)	-2.8 ^d (-3.3; -2.2)	N/A ^c

^a Popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi kkurata bl-użu tal-ahhar osservazzjoni fl-istudju qabel terapija glicemika ta' salvataġġ.

^b $p < 0.05$.

^c Ma jghoddx f'dan il-każ.

^d $p < 0.001$.

Popolazzjonijiet speċjali

Fi tliet studji li saru f'popolazzjonijiet speċjali (pazjenti akbar fl-età, pazjenti b'eGFR minn 30 mL/min/1.73 m² sa < 50 mL/min/1.73 m² u pazjenti b'mard jew f'riskju ogħli ta' mard kardjovaskulari), canagliflozin żdied mal-kura attwali, stabbli, tad-dijabete tal-pazjenti (dieta, monoterapija, jew terapija kkombinta).

Pazjenti akbar fl-età

Total ta' 714-il pazjent li kellhom ≥ 55 sena sa ≤ 80 sena (227 pazjent b'età minn 65 sena sa < 75 sena u 46 pazjent b'età minn 75 sena sa < 80 sena) b'kontroll glicemiku mhux xieraq bil-kura attwali tad-dijabete (prodotti mediċinali li jbaħxu l-glukows u/jew dieta u eżerċizzju) pparteċipaw fi studju double-blind ikkontrollat bi placebo fuq perjodu ta' 26 ġimgħa. Kienu osservati bidliet sinifikanti statistikament ($p < 0.001$) ta' -0.57% u -0.70% mil-linja bażi ta' HbA_{1c} meta mqabbla ma' placebo għal 100 mg u 300 mg, rispettivament (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Pazjenti b'eGFR minn 45 mL/min/1.73 m² sa < 60 mL/min/1.73 m²

F'analizi kollettiva ta' pazjenti (N = 721) b'eGFR minn 45 mL/min/1.73 m² sa < 60 mL/min/1.73 m² fil-linja bażi, canagliflozin pprova tnaqqis ta' sinifikat kliniku f'HbA_{1c} meta mqabbel ma' placebo, b'-0.47% għal canagliflozin 100 mg u -0.52% għal canagliflozin 300 mg. Pazjenti b'eGFR minn 45 mL/min/1.73 m² sa < 60 mL/min/1.73 m² fil-linja bażi kkurati b'canagliflozin 100 mg u 300 mg urew titjib medju fil-perċentwal ta' bidla fil-piż tal-ġisem ta' -1.8% u -2.0%, rispettivament meta mqabbla ma' placebo.

Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti b'eGFR minn 45 mL/min/1.73 m² sa < 60 mL/min/1.73 m² fil-linja bażi kienu fuq l-insulina u/jew wiehed mis-sulphonylureas (85% [614/721]). B'konsistenza maż-żieda mistennija fl-ipoglicemija meta prodott mediċinali mhux assoċjat mal-ipoglicemija jżdied mal-insulina u/jew ma' sulphonylurea, dehret zieda fl-episodji/każijiet ta' ipoglicemija meta canagliflozin żdied mal-insulina u/jew ma' wiehed mis-sulphonylureas (ara sezzjoni 4.8).

Glukows fil-plażma waqt is-sawm

F'erba' studji kkontrollati bi placebo, kura b'canagliflozin bhala monoterapija jew terapija miżjuda ma' prodott wiehed jew żewġ prodotti mediċinali li jbaħxu l-glukows mogħtija mill-halq wasslet għal tibdil medju mil-linja bażi f'FPG ta' -1.2 mmol/L sa -1.9 mmol/L għal canagliflozin 100 mg u -1.9 mmol/L sa -2.4 mmol/L għal canagliflozin 300 mg, rispettivament meta mqabbla ma' placebo. Dan it-tnaqqis inżamm matul il-perjodu ta' kura u kienu qrib il-massimu wara l-ewwel jum ta' kura.

Glukows wara l-ikel

Bl-użu ta' stimulu ta' ikla mhallta, canagliflozin bhala monoterapija jew terapija miżjuda ma' prodott wiehed jew żewġ prodotti mediċinali li jbaħxu l-glukows mogħtija mill-halq, meta mqabbel ma' placebo, naqqas il-glukows wara l-ikel (PPG - *postprandial glukows*) mill-linja bażi b'-1.5 mmol/L sa -2.7 mmol/L għal canagliflozin 100 mg u -2.1 mmol/L sa -3.5 mmol/L għal 300 mg, rispettivament, minhabba tnaqqis fil-konċentrazzjoni tal-glukows qabel l-ikel u tnaqqis ta' hrug ta' glukows wara l-ikel.

Piż tal-ġisem

Canagliflozin 100 mg u 300 mg bhala monoterapija u bhala terapija miżjuda doppja jew tripla wassal għal tnaqqis statistikament sinifikanti fil-perċentwal ta' piż tal-ġisem fis-26 ġimgha meta mqabbel ma' placebo. F'żewġ studji ta' 52 ġimgha kkontrollati b'mod attiv li qabblu canagliflozin ma' glimepiride u sitagliptin, tnaqqis medju miżmum u sinifikanti statistikament fil-perċentwal tal-piż tal-ġisem għal canagliflozin bhala terapija miżjuda ma' metformin kien -4.2% u -4.7% għal canagliflozin 100 mg u 300 mg, rispettivament, meta mqabbel ma' glimepiride flimkien ma' metformin (1.0%) u -2.5% għal canagliflozin 300 mg flimkien ma' metformin u wiehed mis-sulphonylureas meta mqabbel ma' sitagliptin flimkien ma' metformin u wiehed mis-sulphonylureas (0.3%).

Sottosett ta' pazjenti (N = 208) mill-istudju b'terapija doppja b'metformin ikkontrollat b'mod attiv li sarulhom *scans* ta' densitometrija b'żewġ raġġi X b'enerġija differenti (DXA - *dual energy X-ray densitometry*) u tomografija komputerizzata (CT - *computed tomography*) tal-addome għal stima tal-kompożizzjoni tal-ġisem urew li madwar żewġ terzi tat-telf ta' piż b'canagliflozin kien minhabba telf ta' massa tax-xaham b'ammonti jixxiebh u telf ta' xaham tal-vixxi u minn taht il-ġilda tal-addome. Mitejn u hdax-il pazjent (211) mill-istudju kliniku ta' pazjenti akbar fl-età ipparteċipaw f'sottostudju ta' kompożizzjoni tal-ġisem bl-użu tal-analiżi DXA ta' kompożizzjoni tal-ġisem. Din uriet li madwar żewġ terzi tat-telf tal-piż assoċjat ma' canagliflozin kien minhabba telf ta' massa tax-xaham meta mqabbel ma' placebo. Ma kien hemm l-ebda tibdil ta' sinifikat fid-densità tal-għadam fiż-żoni tat-trabekuli u tal-kortiċi.

Sigurtà kardjovaskulari

Saret meta-analiżi interim speċifikata minn qabel ta' każijiet kardjovaskulari kbar iġġudikati fl-istudji kliniċi ta' fażijiet 2 u 3 f'9,632 pazjent b'dijabete tat-tip 2, inkluż 4,327 pazjent (44.9%) b'mard kardjovaskulari jew b'riskju oġġli ta' mard kardjovaskulari li qed jipparteċipaw fi studju kardjovaskulari li għadu għaddej. Il-proporzjon ta' periklu għall-iskop finali primarju kkombinat (żmien għall-każ ta' mewt kardjovaskulari, puplesija mhux fatali, infart mijokardijaku mhux fatali, u angina mhux stabbli fejn il-persuna jkollha bżonn tiddaħhal l-isptar) għal canagliflozin (iż-żewġ dozi flimkien) *versus* il-kumparaturi attivi u placebo kkombinati kien 0.91 (95% CI: 0.68; 1.22); għalhekk, ma kien hemm l-ebda evidenza ta' zieda fir-riskju kardjovaskulari b'canagliflozin meta mqabbel mal-kumparaturi. Il-proporzjonijiet ta' periklu għad-dozi ta' 100 mg u 300 mg kienu jixxiebh.

Pressjoni

Fi studji kkontrollati bi placebo, kura b'canagliflozin 100 mg u 300 mg wasslet għal tnaqqis medju ta' -3.9 mmHg u -5.3 mmHg, rispettivament fil-pressjoni sistolika meta mqabbla mal-placebo (-0.1 mmHg) u effett iżgħar fuq il-pressjoni diastolika b'bidliet medji għal canagliflozin 100 mg u 300 mg ta' -2.1 mmHg u -2.5 mmHg, rispettivament, meta mqabbla mal-placebo (-0.3 mmHg). Ma kien hemm l-ebda bidla notevoli fir-rata ta' taħbit tal-qalb.

Pazjenti b'HbA_{1c} > 10% sa ≤ 12% fil-linja bażi

Sottostudju ta' pazjenti b'HbA_{1c} > 10% sa ≤ 12% fil-linja bażi, b'canagliflozin bhala monoterapija, wassal għal tnaqqis f'HbA_{1c} (mhux aġġustat bi placebo) ta' -2.13% u -2.56% mil-linja bażi għal canagliflozin 100 mg u 300 mg, rispettivament.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini iddifferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'canagliflozin f'wiehed jew iktar settijiet tal-popolazzjoni pedjatrika fid-dijabete tat-tip 2 (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' canagliflozin hija essenzjalment tixxibah f'individwi f'saħħithom u pazjenti b'dijabete tat-tip 2. Wara għoti ta' doza wahda ta' 100 mg u 300 mg mill-halq f'individwi f'saħħithom, canagliflozin ġie assorbit malajr, bl-oġġla konċentrazzjonijiet fil-plażma (T_{max} medjan) jseħhu minn siegħa sa sagħtejn wara d-doża. Is-C_{max} u l-AUC ta' canagliflozin fil-plażma żdiedu b'mod fi proporzjon mad-doża minn 50 mg sa 300 mg. Il-*half-life* terminali apparenti (t_{1/2}) (espressa bhala medja ± *standard deviation*) kienet 10.6 ± 2.13 sigħat u 13.1 ± 3.28 sigħat għad-dozi ta' 100 mg

u 300 mg, rispettivament. L-istat fiss intlaħaq wara 4 ijiem sa 5 ijiem ta' ġħoti ta' doħa darba kuljum b'canagliflozin 100 mg sa 300 mg. Canagliflozin ma weriex farmakokinetika li tiddependi mill-ħin, u akkumula fil-plażma sa 36% wara ħafna doħi ta' 100 mg u 300 mg.

Assorbiment

Il-bijodisponibbiltà medja assoluta ta' canagliflozin mill-ħalq hija madwar 65%. L-ġħoti ta' canagliflozin flimkien ma' ikla b'kontenut ġħoli ta' xaħam ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' canagliflozin; ġħalhekk, Invokana jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajru. Madankollu, abbaħi tal-potenzjal li jnaqqas il-ħruġ tal-*glukows* wara l-ikel minħabba dewmien fl-assorbiment tal-*glukows* mill-imsaren, huwa rakkomandat li Invokana jittiehed qabel l-ewwel ikla tal-jum (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

Distribuzzjoni

Il-medja tal-volum ta' distribuzzjoni ta' canagliflozin fl-istat fiss wara infużjoni waħda fil-vina f'individwi f'saħħithom kienet 119-il litru, li tissuġġerixxi distribuzzjoni estensiva fit-tessuti. Canagliflozin jintrabat b'mod estensiv mal-proteini fil-plażma (99%), l-aktar mal-albumina. L-irbit mal-proteini huwa indipendenti mill-koncentrazzjonijiet ta' canagliflozin fil-plażma. L-irbit mal-proteini tal-plażma ma jinbidilx b'mod sinifikanti f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi jew tal-fwied.

Bijottransformazzjoni

O-glukuronidazzjoni hija r-rotta prinċipali ta' tneħħija ġħal canagliflozin, li jiġi l-biċċa l-kbira glukuronidat permezz ta' UGT1A9 u UGT2B4 ġħal żewġ metaboliti *O*-glukuronajd mhux attivi. Fil-bnedmin metabolizmu (ossidattiv) ta' canagliflozin medjat minn CYP3A4 huwa minimu (madwar 7%).

Fi studji *in vitro*, canagliflozin la inibixxa CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, jew CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, u lanqas induċa CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 taċ-ċitokroma P450 f'koncentrazzjonijiet oġħla minn dawħ terapewtiċi. Ma kien osservat l-ebda effett kliniku rilevanti fuq CYP3A4 *in vivo* (ara sezzjoni 4.5).

Eliminazzjoni

Wara ġħoti ta' doħa waħda ta' [¹⁴C]canagliflozin mill-ħalq lil individwi f'saħħithom, 41.5%, 7.0%, u 3.2% tad-doħa radjuattiva mogħtija ġew irkuprati fl-ippurgar bħala canagliflozin, metabolit idroksilat, u metabolit *O*-glukuronajd, rispettivament. Ftit li xejn kien hemm ċirkulazzjoni enteroepatika ta' canagliflozin.

Madwar 33% mid-doħa radjutikkettata mogħtija tneħħiet fl-awrina, l-biċċa l-kbira bħala metaboliti *O*-glukuronajd (30.5%). Inqas minn 1% mid-doħa tneħħiet bħala canagliflozin mhux mibdul fl-awrina. Tneħħija mill-kliwi tad-doħi ta' 100 mg u 300 mg ta' canagliflozin kienet fuq medda minn 1.30 mL/min sa 1.55 mL/min.

Canagliflozin huwa sustanza bi tneħħija baxxa, b'medja ta' tneħħija sistemika ta' madwar 192 mL/min f'individwi f'saħħithom wata ġħoti fil-vina.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi

Studju open-label, b'doħa waħda evalwa l-farmakokinetika ta' canagliflozin 200 mg f'individwi bi gradi differenti ta' indeboliment tal-kliwi (klassifikati bl-użu ta' CrCl imsejsa fuq l-ekwazzjoni ta' Cockcroft-Gault) mqabbla ma' individwi f'saħħithom. L-istudju inkluda 8 individwi b'funzjoni normali tal-kliwi (CrCl ≥ 80 mL/min), 8 individwi b'indeboliment ħafif tal-kliwi (CrCl 50 mL/min sa < 80 mL/min), 8 individwi b'indeboliment moderat tal-kliwi (CrCl 30 mL/min sa < 50 mL/min), u

8 individwi b'indeboliment qawwi tal-kliewi ($CrCl < 30 \text{ mL/min}$) kif ukoll 8 individwi b'ESRD fuq id-dijalizi tad-demmm.

Is- C_{\max} ta' canagliflozin żdied b'mod moderat bi 13%, b'29%, u b'29% f'individwi b'insuffiċjenza hafifa, moderata u qawwija tal-kliewi, rispettivament, iżda mhux fl-individwi li kienu fuq l-omodijalizi. Meta mqabbla ma' individwi f'saħħithom, l-AUC ta' canagliflozin fil-plazma żdied b'madwar 17%, 63%, u 50% f'individwi b'indeboliment hafif, moderat u qawwi tal-kliewi, rispettivament, iżda kien jixxiebah f'individwi b'ESRD u individwi f'saħħithom.

Canagliflozin ftit li xejn jitneħħa bid-dijalizi tad-demmm.

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-fwied, il-medja geometrika tal-proporzjonijiet għas- C_{\max} u l- AUC_{∞} ta' canagliflozin kienet 107% u 110%, rispettivament, f'individwi b'Child-Pugh tal-klassi A (indeboliment hafif tal-fwied) u 96% u 111%, rispettivament, f'individwi b'indeboliment tal-fwied Child-Pugh tal-klassi B (moderat) wara għoti ta' doża waħda ta' 300 mg ta' canagliflozin.

Dawn id-differenzi mhumiex meqjusa li għandhom sinifikat kliniku. Ma kien hemm l-ebda esperjenza klinika f'pazjenti b'indeboliment (qawwi) tal-fwied Child-Pugh tal-klassi C.

Anzjani (età ≥ 65 sena)

L-età ma kellha l-ebda effett ta' sinifikat kliniku fuq il-farmakokinetika ta' canagliflozin imsejsa fuq analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, u 4.8).

Popolazzjoni pedjatrika

Ma sarux studji biex jikkarakterizzaw il-farmakokinetika ta' canagliflozin f'pazjenti tfal.

Popolazzjoniet speċjali oħra

Farmakogenetika

Kemm UGT1A9 kif ukoll UGT2B4 huma suġġetti għal polimorfizmu ġenetiku. F'analizi kollettiva ta' dejta klinika, żidiet ta' 26% fl-AUC ta' canagliflozin kienu osservati f'individwi li jkollhom UGT1A9*1/*3 u 18% f'dawk li jkollhom UGT2B4*2/*2. Dawn iż-żidiet fl-esponiment għal canagliflozin mhumiex mistennija li jkunu rilevanti b'mod kliniku. L-effett li wiehed ikun *homozygote* (UGT1A9*3/*3, frekwenza < 0.1%) probabbilment ikun aktar aċċentwat, iżda ma ġiex investigat.

Sess, razza/etnicità, jew indiċi tal-massa tal-ġisem ma kellhom l-ebda effett ta' sinifikat kliniku fuq il-farmakokinetika ta' canagliflozin imsejsa fuq analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dozi ripetuti, u effett tossiku fuq il-ġeni, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Canagliflozin ma wera l-ebda effetti fuq il-fertilità u l-iżvilupp bikri tal-embriju fil-far f'esponimenti sa 19-il darba aktar mill-esponiment uman bid-doża massima rrakkomandata għall-bnedmin (MRHD – *maximum recommended human dose*).

Fi studju tal-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu fil-firien, kien osservat dewmien fl-ossifikazzjoni tal-għadam metatarsali f'esponimenti sistemici ta' 73 darba u 19-il darba oghla mill-esponimenti klinici bid-dozi ta' 100 mg u 300 mg. Mhux magħruf jekk dewmien fl-ossifikazzjoni jistax jiġi attribwit għall-effetti ta' canagliflozin fuq l-omeostasi tal-kalċju osservata f'firien adulti. Dewmien fl-ossifikazzjoni kien osservat ukoll bil-kombinazzjoni ta' canagliflozin u metformin, li kienu aktar prominenti milli għal metformin waħdu f'esponimenti ta' canagliflozin li kienu 43 darba u 12-il darba iktar mill-esponimenti klinici b'dozi ta' 100 mg u 300 mg.

Fi studju ta' żvilupp qabel u wara t-twelid, canagliflozin mogħti lill-firien nisa mill-jum 6 ta' ġestazzjoni sa jum 20 ta' treddiġh wassal għal tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-frieh irġiel u nisa

b' dozi > 30 mg/kg/jum (esponimenti ta' ≥ 5.9 darbjet l-esponiment uman għal canagliflozin bl-MHRD) tossiċi għall-omm. It-tossiċità fl-omm kienet limitata għal tnaqqis fiż-żieda tal-piż tal-gisem.

Studju f' firien żgħażaġh fejn canagliflozin ingħata minn jum 1 sa jum 90 wara t-twelid ma weriex żieda fis-sensittività meta tqabbel mal-effetti osservati fil-firien adulti. Madankollu, għet innutata dilatazzjoni tal-pelvi tal-kilwa f' Livell fejn ma jiġi Osservat l-Ebda Effett (NOEL - *No Observed Effect Level*) b' esponimenti ta' 2.4 drabi aktar u 0.6 drabi aktar mill-esponimenti kliniċi b' dozi ta' 100 mg u 300 mg, rispettivament, u ma marritx kompletament lura għan-normal fi żmien il-perjodu ta' madwar xahar ta' rkupru. Sejbiet persistenti fil-kliewi tal-firien żgħażaġh jistgħu wisq probabbli jiġu attribwiti għal tnaqqis fil-hila tal-kilwa tal-far li qed tiżviluppa li timmaniġġa ż-żidiet fil-volumi tal-awrina minhabba canagliflozin, għaliex il-maturazzjoni funzjonali tal-kilwa tal-far tkompli sejra sal-età ta' 6 ġimghat.

Canagliflozin ma ziedx l-inċidenza ta' tumuri fi ġrieden irġiel u nisa fi studju ta' sentejn b' dozi ta' 10, 30, u 100 mg/kg. L-oghla doża ta' 100 mg/kg ipprovdiet doża sa 14-il darba aktar mid-doża klinika ta' 300 mg abbażi ta' esponiment bl-AUC. Canagliflozin zied l-inċidenza ta' tumuri taċ-ċellula ta' Leydig tat-testikoli f' firien irġiel bid-dozi kollha ttestjati (10, 30, u 100 mg/kg); l-aktar doża baxxa ta' 10 mg/kg hija madwar 1.5 drabi aktar mid-doża klinika ta' 300 mg abbażi ta' esponiment bl-AUC. Id-dozi oġhla ta' canagliflozin (100 mg/kg) f' firien irġiel u nisa ziedu l-inċidenza ta' feokromoċitomi u tumuri tat-tubuli tal-kliewi. Abbażi ta' esponiment bl-AUC, in-NOEL ta' 30 mg/kg/kuljum għal feokromoċitomi u tumuri tat-tubuli tal-kliewi huwa madwar 4.5 drabi aktar mill-esponiment bid-doża klinika ta' kuljum ta' 300 mg. Imsejsa fuq studji mekkanistiċi qabel u waqt l-użu kliniku, tumuri taċ-ċellula ta' Leydig, tumuri tat-tubuli tal-kliewi u feokromoċitomi huma kkunsidrati li huma speċifiċi għall-firien. Tumuri tat-tubuli tal-kliewi u feokromoċitomi fil-firien ikkaġunati b' canagliflozin jidhru li huma kkawżati minn assorbiment hażin ta' karboidrati bħala konsegwenza ta' attività inibitorja ta' canagliflozin fuq SGLT1 tal-intestini fil-ġewwieni tal-firien; studji mekkanistiċi kliniċi ma urewx assorbiment hażin fil-bnedmin b' dozi ta' canagliflozin sa darbtejn aktar mill-oghla doża klinika rrakkomandata. It-tumuri taċ-ċellula ta' Leydig huma assoċjati ma' żieda fl-ormon *luteinizing* (LH - *luteinizing hormone*), li huwa mekkanizmu magħruf ta' formazzjoni ta' tumuri taċ-ċellula ta' Leydig fil-firien. Fi studju kliniku ta' 12-il ġimgha LH mhux stimulat ma ziedx f' pazjenti rġiel ikkurati b' canagliflozin.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Lactose anhydrous
Microcrystalline cellulose
Hydroxypropyl cellulose
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate

Kisja tar-rita

Polyvinyl alcohol
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 3350
Talc

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folja ta' Polyvinyl chloride/Aluminum (PVC/Alu) b'linja toqob biex id-doži jinqatgħu waħda waħda. Daqsijiet tal-pakkett ta' 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1, u 100 x 1 pilloli/a miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta' Novembru 2013

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Janssen Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele,
04100 Latina
L-Italja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jippreżenta l-ewwel rapport perjodiku aġġornat dwar is-sigurtà fi żmien 6 xhur wara l-awtorizzazzjoni. Sussegwentement, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jippreżenta rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi mehtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-preżentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu ppreżentati fl-istess hin.

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Invokana 100 mg pilloli miksijin b'rita
Invokana 300 mg pilloli miksijin b'rita
canagliflozin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 100 mg canagliflozin.
Kull pillola miksija b'rita fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 300 mg canagliflozin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita
10 x 1 pilloli miksija b'rita
30 x 1 pillola miksija b'rita
90 x 1 pillola miksija b'rita
100 x 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

invokana 100 mg
invokana 300 mg

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Invokana 100 mg pilloli

Invokana 300 mg pilloli

canagliflozin

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Invokana 100 mg pilloli miksijin b'rita

Invokana 300 mg pilloli miksijin b'rita

canagliflozin

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Invokana u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Invokana
3. Kif għandek tiehu Invokana
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Invokana
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Invokana u għalxiex jintuża

Invokana fih is-sustanza attiva canagliflozin li tagħmel parti minn grupp ta' mediċini msejha "mediċini li jbxaxxu l-glukows fid-demmm."

"Mediċini li jbxaxxu l-glukows fid-demmm" huma mediċini użati mill-adulti biex jikkuraw dijabete tat-tip 2.

Din il-mediċina taħdem billi żżid l-ammont ta' zokkor li jitneħħa minn ġol-ġisem tiegħek mal-awrina. Dan inaqqas l-ammont ta' zokkor fid-demmm tiegħek.

Invokana jista' jintuża wahdu jew flimkien ma' mediċini oħra li inti tista' tkun qed tuża biex tikkura d-dijabete tat-tip 2 tiegħek (bħal metformin, insulina, inibitur ta' DPP-4 [bħal sitagliptin, saxagliptin, jew linagliptin], xi sulphonylurea [bħal glimepiride jew glipizide], jew pioglitazone) li jbxaxxu l-livelli taz-zokkor fid-demmm. Jista' jkun li inti diġà qed tiehu wahda jew aktar minn dawn biex tikkura d-dijabete tat-tip 2 tiegħek.

Huwa wkoll importanti li tkompli ssegwi l-pariri dwar id-dieta u l-eżerċizzju mogħtija mit-tabib jew mill-infermier tiegħek.

X'inhu dijabete tat-tip 2?

Dijabete tat-tip 2 hija kundizzjoni li fiha l-ġisem tiegħek ma' jagħmilx insulina biżżejjed, u l-insulina li l-ġisem tiegħek jipproduċi ma taħdimx kif suppost. Il-ġisem tiegħek jista' wkoll jipproduċu wisq zokkor. Meta jigri dan, iz-zokkor (*glukows*) jakkumula fid-demmm. Dan jista' jwassal għal kundizzjonijiet mediċi serji bħal ma huma mard tal-qalb, mard tal-kliewi, telf tad-dawl, u amputazzjoni.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Invokana

Tihux Invokana

- jekk inti allergiku għal canagliflozin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel tiehu Invokana:

- dwar dak li tista' tagħmel biex tevita d-deidrazzjoni
- jekk inti għandek dijabete tat-tip1 (il-ġisem tiegħek ma jipproduci l-ebda insulina). Invokana m'għandux jintuza biex jikkura din il-kundizzjoni.
- jekk ikollok telf ta' piż f'daqqa, thossok imdardar/ra jew tirremetti, ikollok ugiġh fl-istonku, għatx eċċessiv, tehid tan-nifs mgħagġel u fil-fond, konfużjoni, xejra ta' ngħas jew għeja mhux normali, nifs b'riha helwa, toghma helwa jew toghma ta' metall f'halqek jew riha differenti fl-awrina jew fl-għaraq tiegħek, ikkuntattja tabib jew l-eqreb sptar minnufih. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjal ta' "ketoacidozi tad-dijabete" – problema li jista' jkollok mid-dijabete minhabba zieda fil-livelli ta' "sustanzi marbuta mal-ke-ton" fl-awrina jew fid-demm, li jidhru fit-testijiet. Ir-riskju li tiżviluppa ketoacidozi tad-dijabete jista' jizzied minn sawm fit-tul, konsum eċċessiv ta' alkohol, deidratazzjoni, tnaqqis f'daqqa fid-doża tal-insulina, jew zieda fil-htieġa tal-insulina minhabba operazzjoni serja jew mard serju.
- jekk inti għandek ketoacidozi tad-dijabete (kumplikazzjoni tad-dijabete b'zokkor għoli fid-demm, telf ta' piż f'daqqa, dardir, jew rimettar). Invokana m'għandux jintuza biex jikkura din il-kundizzjoni.
- jekk inti għandek problemi serji fil-kliwi jew qieghed/qegħda fuq id-dijalizi
- jekk inti għandek problemi serji fil-fwied
- jekk inti qatt kellek mard serju tal-qalb jew jekk inti għaddietek puplesija
- jekk inti qieghed fuq medicini biex ibaxxulek il-pessjoni jew qatt kellek pressjoni baxxa. Aktar informazzjoni hija mogħtija taħt f'"Medicini oħra u Invokana".

Jekk xi wahda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik (jew jekk għandek xi dubju), kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Funzjoni tal-kliwi

Il-kliwi tiegħek se jiġu ttestjati b'test tad-demm qabel ma inti tibda u waqt li inti tkun qed tiehu din il-medicina.

Zokkor fl-awrina

Minhabba l-mod kif taħdem din il-medicina, l-awrina tiegħek se tagħti rizultat pozittiv għaz-zokkor (*glukows*) waqt li inti tkun fuq din il-medicina.

Tfal u adolexxenti

Invokana mhux rakkomanadat għal tfal u adolexxenti ta' taħt it-18-il sena.

Medicini oħra u Invokana

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tkun ser tiehu xi medicina oħra. Dan minhabba li din il-medicina tista' taffettwa l-mod li bih jaħdmu xi medicini oħra. Barra minn hekk, xi medicini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod li bih taħdem din il-medicina.

B'mod partikolari, għid lit-tabib tiegħek jekk inti qed tiehu xi wahda minn dawn il-medicini li ġejjin:

- medicini oħra kontra d-dijabete - insulina jew xi sulphonylurea (bħal glimepiride jew glipizide) – it-tabib tiegħek jista' jkun irid inaqqaslek id-doża biex jevita li l-livell taz-zokkor fid-demm tiegħek jitbaxxa wisq (ipoglicemija)
- medicini li jintużaw biex ibaxxulek il-pessjoni, inkluż dijuretici (medicini uzati biex jitnehhew livelli ta' ilma żejjed fil-ġisem, magħrufin ukoll bħala pilloli tal-"pipi") minhabba li anke din il-medicina tista' tbaxxilek il-pessjoni billi tneħhi livelli ta' ilma żejjed mill-ġisem. Sinjali possibbli li inti qed titef wisq fluwidu minn ġismek huma elenkati fil-bidu ta' sezzjoni 4 "Effetti Sekondarji Possibbli".

- St. John's wort (medicġna magħmula mill-hxejjex biex tikkura depressjoni)
- carbamazepine, phenytoin, jew phenobarbital (medicġni li jintużaw biex jikkontrollaw l-aċċessjonijiet)
- efavirenz jew ritonavir (medicġna li tintuża biex tikkura infezzjoni bl-HIV)
- rifampicin (antibijotiku li jintuża biex jikkura t-tuberkulożi)
- cholestyramine (medicġna li tintuża biex tnaqqas il-livelli tal-kolesterol fid-demmm). Ara sezzjoni 3, "Kif għandek tiehu din il-medicġna".
- digoxin jew digitoxin (medicġni li jintużaw għal ċerti problemi tal-qalb). Il-livell ta' digoxin jew digitoxin fid-demmm tiegħek jista' jkollu bżonn jiġi ċċekkjat jekk dawn jittiehdu ma' Invokana.
- dabigatran (medicġna li traqqaq id-demmm biex tnaqqas ir-riskju li jiffirma tagħqid tad-demmm)

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu jew tkompli tiehu din il-medicġna. Invokana m'għandux jintuża waqt it-tqala. Kellem lit-tabib tiegħek dwar l-aħjar mod biex twaqqaf Invokana u tikkontrolla z-zokkor fid-demmm tiegħek malli tkun taf li inti tqila.

M'għandekx tiehu din il-medicġna jekk inti qed tredda'. Kellem lit-tabib tiegħek dwar jekk tieqafx tiehu din il-medicġna jew tieqafx tredda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

Invokana m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq vettura, rota, u tuża għoddod jew thaddem magni. Madankollu, kienu rrapportati effetti ta' sturdament, li jistgħu jaffettwaw il-hila biex issuq vettura, rota, jew tuża għoddod jew thaddem magni.

Meta tiehu Invokana ma' medicġni oħra għad-dijabete msejha sulphonylureas (bħal glimepiride jew glipizide) jew mal-insulina jista' jiżdid ir-riskju li jkollok livell baxx ta' zokkor (ipoglicemija). Is-sinjali jinkludu vista mċajpra, tnevmim fi-x-xufftejn, roġħda, għaraq, tidher musfar/a, bidla fil-burdata, jew thossok ansjuż/a jew konfuż/a. Dan jista' jaffettwa l-hila tiegħek li ssuq vettura, rota jew tuża kwalunkwe għoddod jew magni. Għid lit-tabib tiegħek kemm jista' jkun malajr jekk ikollok xi sinjali ta' zokkor baxx fid-demmm.

Invokana fih lactose

Jekk it-tabib tiegħek qallek li inti għandek intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicġna.

3. Kif għandek tiehu Invokana

Dejjem għandek tiehu din il-medicġna skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tiehu

- Id-doża tal-bidu ta' Invokana hija pillola waħda ta' 100 mg kuljum. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk iżidlekx id-doża għal 300 mg.
- It-tabib tiegħek jista' jillimita d-doża tiegħek għal 100 mg jekk inti għandek problema bil-kliewi.
- It-tabib tiegħek se jordnalek il-qawwa tal-medicġna li tgħodd għalik.

Kif għandek tiehu din il-medicġna

- Ibla' l-pillola shiħa ma' nofs tazza ilma.
- Inti tista' tiehu l-pillola tiegħek mal-ikel jew mingħajru. L-aħjar li tiehu l-pillola tiegħek qabel l-ewwel ikla tal-jum.
- Ipprova hu l-pillola fl-istess hin kuljum. Dan jgħinek biex tiftakar toħdha.
- Jekk it-tabib tiegħek ordnalek canagliflozin flimkien ma' kwalunkwe sustanza li tissekwestra l-acidu tal-'bile' bħal cholestyramine (medicġni biex ibaxxu l-kolesterol) inti għandek tiehu

canagliflozin mill-inqas siegħa qabel jew minn 4 sigħat sa 6 sigħat wara s-sustanza li tissekwestra l-aċidu tal-bile.

It-tabib tiegħek jista' jordnalek Invokana flimkien ma' prodott mediċinali ieħor li jibaxxi l-glukows. Ftakar hu l-mediċini kollha kif qallek it-tabib tiegħek biex tikseb l-aħjar riżultati għal saħħtek.

Dieta u eżerċizzju

Biex tikkontrolla d-dijabete tiegħek, inti xorta għandek bżonn issegwi l-pariri tat-tabib, tal-ispizjar jew tal-infermier tiegħek dwar id-dieta u l-eżerċizzju. B'mod partikolari, jekk inti qed issegwi dieta tad-dijabete għall-kontroll tal-piż, kompli segwiha waqt li inti tkun qed tiehu din il-mediċina.

Jekk tiehu Invokana aktar milli suppost

Jekk tiehu aktar minn din il-mediċina milli suppost, kellem lit-tabib tiegħek minnufih.

Jekk tinsa tiehu Invokana

- Jekk tinsa tiehu doża, hudha malli tiftakar. Madankollu, jekk ikun kwazi wasal il-hin għad-doża li jkun imiss, aqbez id-doża li tkun insejt tiehu.
- M'għandekx tiehu doża doppja (żewġ dozi fl-istess ġurnata) biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Invokana

Il-livell taz-zokkor fid-demmi tiegħek jista' joghla jekk inti tieqaf tiehu din il-mediċina. Tiaqfx tiehu din il-mediċina mingħajr mal-ewwel tkellem lit-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, jew lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Tkomplix tiehu Invokana u ara tabib kemm jista' jkun malajr jekk inti jkollok xi wiehed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin:

Deidratazzjoni (mhux komuni, tista' taffettwa sa persuna waħda minn kull 100)

- telf ta' wisq fluwidu minn ġismek (deidratazzjoni). Din tiġri iktar ta' spiss f'persuni anzjani (li għandhom minn 75 sena 'l fuq), persuni bi problemi fil-kliewi, u persuni li qed jieħdu pilloli tal-"pipi" (dijuretiċi).

Sinjali possibbli ta' deidratazzjoni huma:

- itik mejt jew thossok stordut/a
- tintilef minn sensik (ħass ħażin) jew thossok stordut/a jew ihossok ħażin meta tqum bilwieqfa
- ħalq xott ħafna jew iwahħal, thossok bil-għatx ħafna
- thossok dgħajjed ħafna jew għajjen
- tgħamel ftit jew ma tagħmilx awrina
- qalb thabbat tgħaġġel.

Ikkuntattja tabib jew l-eqreb sptar minnufih jekk ikollok xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji li ġejjin:

Ketoaċidożi tad-dijabete (rari, tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 1,000)

Dawn huma s-sinjali ta' ketoaċidożi tad-dijabete (ara wkoll sezzjoni 2 Twissijiet u prekawzjonijiet):

- żieda fil-livelli ta' "sustanzi marbuta mal-ke-ton" fl-awrina jew fid-demmi tiegħek
- telf ta' piż f'daqqa
- thossok imdardar jew tirremetti
- uġiġh fl-istonku

- ghatx eċċessiv
- tehid tan-nifs mgħaġġel u fil-fond
- konfużjoni
- xejra ta' nġhas jew gheja mhux tas-soltu
- nifs b'riħa helwa, toġhma helwa jew toġhma ta' metall f'halqek jew riħa differenti fl-awrina jew fl-ġharaq tiegħek.

Dan jista' jsehh irrispettivament mill-livell tal-glukows fid-demm tiegħek. It-tabib jista' jiddeċiedi li jwaqqaf it-trattament b'Invokana b'mod temporanju jew permanenti.

Għid lit-tabib tiegħek kemm jista' jkun malajr jekk inti għandek xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji:

Ipoglicemija (komuni hafna, tista' taffettwa aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- livelli baxxi ta' zokkor fid-demm (ipoglicemija) – meta tiehu din il-medicina mal-insulina jew xi sulphonylurea (bħal glimepiride jew glipizide).
Sinjali possibbli ta' livell baxx ta' zokkor fid-demm huma:
 - vista mċajpra
 - xufftejn iniggżu
 - roġħda, ġharaq, tidher musfar
 - bidla fil-burdata jew thossok ansjuż/a jew konfuż/a.

It-tabib tiegħek se jgħidlek kif tikkura livelli baxxi ta' zokkor fid-demm u x'għandek tagħmel jekk ikollok xi wiehed mis-sinjali t'hawn fuq.

Effetti sekondarji oħra:

Komuni hafna

- infezzjoni bil-hmira fil-vagina.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- raxx jew hmura fil-pene jew fil-ġilda li tixxammar (infezzjoni bil-hmira)
- infezzjonijiet fil-passaġġ tal-awrina
- tibdil fl-ġhamil tal-awrina (inkluż tagħmel l-awrina b'mod aktar frekwenti jew f'ammonti akbar, bżonn urġenti li tagħmel l-awrina, bżonn li tagħmel l-awrina bil-lejl)
- stitikezza
- thossok bil-ġhatx
- dardir
- testijiet tad-demm jistgħu juru tibdil fil-livelli tax-xaħam fid-demm (kolesterol) u židiet fl-ammont ta' ċelloli ħomor tad-demm fid-demm tiegħek (ematocrit).

Mhux komuni

- raxx jew ġilda hamra – dawn jistgħu jkunu bil-hakk u jinkludu ħotob imqabbża, tnixxija ta' fluwidu jew infafet
- ħorriqija
- testijiet tad-demm jistgħu juru tibdil marbut mal-funzjoni tal-kliewi (kreatinina jew urea) jew mal-potassium
- testijiet tad-demm jistgħu juru žieda fil-livell ta' fosfat fid-demm tiegħek
- ksur fl-ġhadam.
- insufficjenza tal-kliewi (l-aktar bħala konsegwenza ta' wisq telf ta' fluwidu mill-ġisem tiegħek).

Mhux magħruf

- reazzjoni allergika severa (tista' tinkludi nefħa tal-wiċċ, xofftejn, ħalq, ilsien, jew grizmejn li tista' twassal għal diffikultà biex tiehu n-nifs).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwix elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji

direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Invokana

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tużax Invokana jekk il-pakkett fiha xi hsara jew għandu sinjali ta' tbaġħbis.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Invokana

- Is-sustanza attiva hija canagliflozin.
 - Kull pillola fiha 100 mg jew 300 mg ta' canagliflozin.
- Is-sustanzi l-oħra huma:
 - qalba tal-pillola: croscarmellose sodium, hydroxypropyl cellulose, lactose anhydrous, magnesium stearate, u microcrystalline cellulose
 - kisja tar-rita: macrogol (3350), polyvinyl alcohol, talc u titanium dioxide (E171). Il-pillola ta' 100 mg fiha wkoll iron oxide isfar (E172).

Kif jidher Invokana u l-kontenut tal-pakkett

- Invokana 100 mg pilloli miksijin b'rita (pilloli) huma sofor, għamla ta' kapsula, twal 11-il mm, b'"CFZ" fuq naħa waħda u "100" fuq in-naħa l-oħra.
- Invokana 300 mg pilloli miksijin b'rita (pilloli) huma bojod, għamla ta' kapsula, twal 17-il mm, b'"CFZ" fuq naħa waħda u "300" fuq in-naħa l-oħra.

Invokana huwa disponibbli f'folji tal-PVC/aluminju b'toqob biex id-dozi jinqatgħu waħda waħda. Id-daqsijiet tal-pakkett huma kartun ta' 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1, or 100 x 1 pillola/i.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Eesti filiaal
Lõõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Dan il-fuljett kien approvat l-ahhar f' {xahar SSSS}.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.