

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni għida 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
Invokana 300 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Invokana 100 mg pilloli miksijin b'rita

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

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull pillola fiha 39.2 mg lactose.

Invokana 300 mg pilloli miksijin b'rita

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).

Invokana 100 mg pilloli miksijin b'rita

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.

Invokana 300 mg pilloli miksijin b'rita

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 minħabba intolleranza jew kontraindikazzjonijiet.

Terapija mizjuda m'ohra

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'ohrajn).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Požoloġija

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 ≥ 60 mL/min/1.73 m² jew CrCl ≥ 60 mL/min u għandhom bżonn kontroll glicemiku iktar strett, id-doża tista' tiżdied għal 300 mg darba kuljum mill-halq (ara taht u sezzjoni 4.4).

Għandu jkun hemm attenzjoni meta tiżdied 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 jinbada 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).

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 jinbada 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 taht 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 taht 45 mL/min/1.73 m² jew il-CrCl taht 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).

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 taht it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa. L-ebda dejta m'hi disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jinghata

Għal użu mill-halq

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

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.

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 incidenza 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 kienu rrapportati aktar kazijiet ta' potassium għoli u židiet 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 jinbeda 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 jżid 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, židiet 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 sehew 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 u fatali, ġew irrappurtati f'pazjenti ttrattati b'inibituri ta' SGLT2, inkluż b'canagliflozin. F'numru ta' każijiet, il-preżentazzjoni tal-kundizzjoni ma kinitx tipika b'zieda 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 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'zieda 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 zieda 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'zieda 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 sehhet 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-sahħa jew li bihom il-persuni kkuraw lilhom infushom filwaqt li komplew kura b'Invokana.

Amputazzjonijiet fir-rigħel

Fi studji kliniċi fit-tul, li għadhom għaddejnin, ta' canagliflozin f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 b'mard kardjovaskulari (CVD, *cardiovascular disease*) jew f'riskju kbir ta' CVD, għet osservata zieda fil-kazijiet ta' amputazzjonijiet fir-rigħel (l-aktar ta' saba' tas-sieq) f'pazjenti ttrattati b'canagliflozin.

Minhabba li l-mekkanizmu li jikkawża dan ma' giex ippruvat, fatturi ta' riskju, apparti mill-fatturi ta' riskju ġenerali, għall-amputazzjoni mhumiex magħrufa. Madankollu, bħala miżuri ta' prekawzjoni, għandu jitqies li pazjenti f'riskju akbar għal avvenimenti ta' amputazzjoni jiġu mmonitorjati b'attenzjoni u jingħataw pariri professjonali dwar l-importanza ta' kura ta' prevenzjoni bħala rutina fis-saqajn u li jzommu idratazzjoni adegwata. Għandu jitqies ukoll it-twaqqif tat-trattament b'canagliflozin f'pazjenti li jiżviluppaw avvenimenti li jiġu qabel l-amputazzjoni bħal ulċera fil-ġilda tar-rigħel, infezzjoni, osteomijelite jew kankrena fir-rigħel.

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 jieħdu 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 jieħdu dan il-prodott mediċinali.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra 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 tinħtieġ 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-metaboliżmu ta' canagliflozin iseħħ 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-mediċini), kien osservat tnaqqis ta' 51% u 28% fl-esponiment sistemiku (AUC) għal canagliflozin u l-ogħla koncentrazzjoni (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 jiehdu canagliflozin 100 mg jkunu qed jirċievu kura b' induttur tal-enzima UGT flimkien miegħu u li jkunu jeħtieġu kontroll glicemiku addizzjonali, għandhom jitqiesu terapiji ohra li baxxu l-glukows (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Hemm possibbiltà li cholestyramine inaqas l-esponiment għal canagliflozin. L-għoti tad-doża ta' canagliflozin għandu jseħħ 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 jissuggerixxu 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 ohra

Digoxin: Il-kombinazzjoni ta' canagliflozin 300 mg darba kuljum għal 7 ijiem ma' doża wahda 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 jiehdu digoxin jew glikoċidi ohrajn tal-qalb (eż., digitoxin) għandhom jiġu mmonitorjati b' mod xieraq.

Dabigatran: L-effett tal-għoti flimkien ta' canagliflozin (inibitur dghajef ta' P-gp) fuq dabigatran etexilate (sottostrat ta' P-gp) ma ġiex studjat. Minhabba li koncentrazzjonijiet 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 wahda 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' sseħħ zieda fl-esponiment għall-prodotti mediċinali ttrasportati minn BCRP, eż. ċerti statins bħal rosuvastatin u xi prodotti mediċinali ohra 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-halib tas-sider tal-bniedem. Dejta farmakodinamika/tossikoloġika fl-animali uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' canagliflozin/metaboliti fil-halib, kif ukoll effetti medjati b'mod farmakoloġiku fi frieh li qed jitreddgħu u f'firien żgħażaġh esposti għal canagliflozin (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi ma jistax jiġi eskluż. Canagliflozin m'għandux jintuża 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 jintuża bħala terapija miżjuda mal-insulina jew ma' sustanza li tikkawża t-nixxija tal-insulina, u għar-riskju oghla ta' reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum, bħal ma huwa sturdament mal-waqf (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 medicinali 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 rappurtati 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' $\geq 0.5\%$ 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' zmien) minn dejta mill-programm shih ta' canagliflozin (studji kkontrollati bil-plaċebo u b'mod attiv) saru biex jiġu stmati r-reazzjonijiet avversi rappurtati 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 hafna ($\geq 1/10$), 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 hafna ($< 1/10,000$), mhux maghruf (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 fis-sistema immuni</i>	
rari	Reazzjoni anafilattika
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	
komuni hafna	Ipoglicemija meta moghti flimkien mal-insulina jew sulphonylurea
mhux komuni	Deidratazzjoni*
rari	Ketoacidozi tad-dijabete**
<i>Disturbi fis-sistema nervuza</i>	
mhux komuni	Sturdament mal-waqqaf*, Sinkope*
<i>Disturbi vaskulari</i>	
mhux komuni	Pressjoni baxxa*, Pressjoni baxxa ortostatika*
<i>Disturbi gastrointestinali</i>	
komuni	Stitikezza, Għatx ^b , Dardir
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>	
mhux komuni	Raxx ^c , Urtikarja
rari	Angjoedema ^d
<i>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</i>	
mhux komuni	Ksur fl-għadam ^e
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja</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-kuntest ta' tnaqqis fil-volum)
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>	
komuni hafna	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
<i>Proċeduri kirurġiċi u mediċi</i>	
mhux komuni	Amputazzjonijiet fir-riġel (l-aktar ta' saba' tas-sieq) speċjalment f' pazjenti f' riskju kbir ta' mard tal-qalb

* 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-kliewi; pazjenti ikbar fl-età [età ta' ≥ 55 sena sal-età ta' ≤ 80 sena]; pazjenti b'zieda 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 pruritiku, raxx pustulari u raxx vesikulari.
- d Abbazi ta' esperjenza ta' wara t-tqegħid 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 taħt għal aktar infomazzjoni.
- f Poliurja jew pollakijurja jinkludu t-termini poliurja, pollakijurja, urġenza biex wiehed jaġġmel 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-demm 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-demm 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-analiżi 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, deitrazzjoni, 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-mediċini 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 stmati l-fatturi ta' riskju għal dawn ir-reazzjonijiet avversi, saret analiżi 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-analiżi 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-analiżi kollettiva akbar, twaqqif minħabba 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 żdied 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 seħhet 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 plaċebo, rispettivament (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

Infezzjonijiet mikotiċi fil-ġenitali

Kandidjasi vulvovagiġnali (inkluż vulvovagiġinite u infezzjoni vulvovagiġnali 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 plaċebo. Il-biċċa l-kbira tar-rapporti ta' kandidjasi vulvovagiġnali seħhew 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 vulvovagiġnali (ara sezzjoni 4.4).

Balanite jew balanopostite kandidjali kienet irrappurtata 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 plaċebo. 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 plaċebo. 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 fil-waqt 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 plaċebo, rispettivament, bl-iżbilanċ fil-ksur jseħh 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 dijabetika 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' analiżi kollettiva ta' tmien studji kkontrollati bi plaċebo 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).

Indeboliment tal-kliewi (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 bazi 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 plaċebo, rispettivament (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

L-inkidenza totali ta' zieda fil-livell tal-potassium fis-serum kienet oghla f' pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi b'inkidenzi ta' 7.5%, 12.3%, u 8.1% meta kienu fuq canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, u placebo, rispettivament. B'mod ġenerali, iż-zieda kienet temporanja u ma kinitx tehtieg 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 laħaq 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 mniżżla f' Appendiċi V.**

4.9 Doża eċċessiva

Doži wahdiet 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.

Terapja

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 mehtieg. Ammont insinifikanti ta' canagliflozin tneħħa matul sessjoni ta' 4 sigħat ta' emodijalisi. Canagliflozin mhuwix mistenni li jintneħħa permezz ta' dijalisi mill-peritonew.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu 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 oghla ta' assorbiment mill-ġdid tal-*glukows* mill-kliewi li jista' jikkontribwixxi għal livelli oghla b'mod persistenti tal-koncentrazzjonijiet tal-*glukows* fid-dem. Canagliflozin huwa inibitur ta' SGLT2 attiv meta mogħti mill-ħalq. 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-koncentrazzjonijiet għoljin tal-*glukows* fil-plażma b'dan il-mekkaniżmu indipendenti mill-insulina f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2. Iż-zieda fil-UGE b'inibizzjoni ta' SGLT2 tfisser ukoll dijuresi osmotika, bl-effett dijuretiku li jwassal għal tnaqqis fil-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 ipprova tnaqqis akbar fil-ħruġ 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 waħdiet u hafna dozi ta' canagliflozin mill-ħalq lill-pazjenti b'dijabete tat-tip 2, kienu osservati tnaqqis fl-RT_G li jiddependi 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-żieda fil-UGE inżammu fuq perjodu ta' 26 ġimgha ta' għoti 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' 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 waħda 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' mekkaniżmu tal-kliewi kif ukoll b' mekkaniżmu 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 ġimgha)		
	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 baži (medja) f'kg	85.9	86.9	87.5
% ta' bidla mil-linja baži (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 baži (medja)	7.94	7.95	7.96
Bidla mil-linja baži (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 baži (medja) f'kg	88.7	85.4	86.7
% ta' bidla mil-linja baži (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 baži (medja)	8.13	8.13	8.12
Bidla mil-linja baži (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 baži (medja) f'kg	93.5	93.5	90.8
% ta' bidla mil-linja baži (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 baži (medja)	8.33	8.27	8.20
Bidla mil-linja baži (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 baži (medja) f'kg	96.9	96.7	97.7
% ta' bidla mil-linja baži (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' salvatagg.
- ^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 pproduciet 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-kaz.

^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 oghli 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' iklja 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'saħħithom u pazjenti b'dijabete tat-tip 2. Wara għoti ta' doza waħda 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, 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-ħoti ta' canagliflozin flimkien ma' ikla b'kontenut ġħoli ta' xaham 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 rrakkomandat 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 infużjoni waħda fil-vina f'individwi f'saħħithom kienet 83.5 litru, li tissuggerixxi 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-biħħa 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 induħa CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 taħ-ħitokroma P450 f'koncentrazzjonijiet oġħla minn dawħ terapewtiħi. 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-ippurġar 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-biħħa 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

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 \geq 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-kliwi (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'insuffiħenza ħafifa, moderata u qawwiya tal-kliwi, rispettivamente, iħda mhux fl-individwi li kienu fuq l-emedijalizi. Meta mqabbla ma' individwi f'saħħithom, l-AUC ta' canagliflozin fil-plażma 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' sahhithom.

Canagliflozin f' it li xejn jitnehha bid-dijalizi tad-demem.

Indeboliment tal-fwied

Meta mqabbla ma' individwi b' funzjoni normali tal-fwied, il-medja ġeometrika tal-proporzjonijiet għas- C_{max} u $I-AUC_{\infty}$ 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

Studju pedjatriku ta' Fazi 1 eżamina l-farmakokinetika u l-farmakodinamika ta' canagliflozin fi tfal u adolexxenti fl-etajiet ta' bejn ≥ 10 sa < 18 -il sena b' dijabete mellitus ta' tip 2. Ir-risponsi farmakokinetiċi u farmakodinamiċi osservati kienu konsistenti ma' dawk osservati f' individwi adulti.

Popolazzjoniet speċjali oħra

Farmakoġenetika

Kemm UGT1A9 kif ukoll UGT2B4 huma suġġetti għal polimorfizmu ġenetiku. F' analizi kollettiva ta' dejta klinika, zidiet 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-zidiet 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 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 rakkomandata 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 sistemiċi ta' 73 darba u 19-il darba oghla mill-esponimenti kliniċi 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 kliniċi 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 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 ġimgħat.

Canagliflozin ma żiedx l-inċidenza ta' tumuri fi ġrieden irġiel u nisa fi studju ta' sentejn b' dozi ta' 10, 30, u 100 mg/kg. L-ogħla doża ta' 100 mg/kg ipprovdiet doża sa 14-il darba aktar mid-doża klinika ta' 300 mg abbażi ta' esponiment bl-AUC. Canagliflozin żied 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 żiedu 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 mekkaniċi 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 mekkaniċi kliniċi ma urewx assorbiment hażin fil-bnedmin b' dozi ta' canagliflozin sa darbtejn aktar mill-ogħla doża klinika rrakkomandata. It-tumuri taċ-ċellula ta' Leydig huma assoċjati ma' żieda fl-ormon *luteinizing* (LH - *luteinizing hormone*), li huwa mekkaniżmu magħruf ta' formazzjoni ta' tumuri taċ-ċellula ta' Leydig fil-firien. Fi studju kliniku ta' 12-il ġimgħa LH mhux stimulat ma żdiedx f' pazienti 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

Invokana 100 mg pilloli miksijin b'rita

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

Invokana 300 mg pilloli miksijin b'rita

Polyvinyl alcohol
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 3350
Talc

6.2 Inkompatibbiltajiet

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

Invokana 100 mg pilloli miksijin b'rita

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)

Invokana 300 mg pilloli miksijin b'rita

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-Aġenzija 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 GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

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

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-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 JINGĦATA

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 għet 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 jbaxxu l-glukows fid-demmm."

"Mediċini li jbaxxu 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 jbaxxu 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'inhij 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 jipproduċi 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 din il-medicina, u matul it-trattament:

- 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 uġiġh 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 rari iżda serja, li xi drabi tkun ta' theddida għall-ħajja li jista' jkollok mid-dijabete minhabba zieda fil-livelli ta' "sustanzi marbuta mal-ke-ton" fl-awrina jew fid-demmm, li jidhru fit-testijiet. Ir-riskju li tiżviluppa ketoacidozi tad-dijabete jista' jizjed minn sawm fit-tul, konsum eċċessiv ta' alkoħol, deidratazzjoni, tnaqqis f'daqqa fid-doża tal-insulina, jew zieda fil-ħtieġa tal-insulina minhabba operazzjoni serja jew mard serju.
- jekk inti għandek ketoacidozi tad-dijabete (kumplikazzjoni tad-dijabete b'zokkor għoli fid-demmm, telf ta' piż f'daqqa, dardir, jew rimettar). Invokana m'għandux jintuza biex jikkura din il-kundizzjoni.
- jekk inti għandek problemi serji fil-kliewi 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".
- Huwa importanti li tiċċekkja saqajk b'mod regolari u ssegwi xi pariri oħra li ngħatajt mill-professionist tal-kura tas-saħħa tiegħek dwar il-kura tas-saqajn u idratazzjoni adegwata. Inti għandek tavża lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinnota xi feriti jew telf ta' kulur, jew jekk ikollok xi sensitività jew uġiġh f'saqajk. Xi studji jindikaw li t-tehid ta' canagliflozin jista' jkun li kkontribwixxa għar-riskju ta' amputazzjoni fir-rigħel (l-aktar amputazzjoni ta' saba tas-sieq).

Jekk xi waħda 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-kliewi

Il-kliewi tiegħek se jiġu ttestjati b'test tad-demmm 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 riżultat pozzittiv 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, hađt 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-mediċini li ġejjin:

- mediċini 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-demem tiegħek jitbaxxa wisq (ipoglicemija)
- mediċini li jintużaw biex ibaxxulek il-pessjoni, inkluż dijuretici (mediċini użati biex jitnehhew livelli ta' ilma żejjed fil-ġisem, magħrufin ukoll bħala pilloli tal-“pipi”) minhabba li anke din il-mediċina tista' tbaxxilek il-pessjoni billi tneħhi livelli ta' ilma żejjed mill-ġisem. Sinjali possibbli li inti qed titef wisq fluwidu minn gismek huma elenkati fil-bidu ta' sezzjoni 4 “Effetti Sekondarji Possibbli”.
- St. John's wort (mediċina magħmula mill-hxejjex biex tikkura depressjoni)
- carbamazepine, phenytoin, jew phenobarbital (mediċini li jintużaw biex jikkontrollaw l-aċċessjonijiet)
- efavirenz jew ritonavir (mediċina li tintuża biex tikkura infezzjoni bl-HIV)
- rifampicin (antibijotiku li jintuża biex jikkura t-tuberkulozi)
- cholestyramine (mediċina li tintuża biex tnaqqas il-livelli tal-kolesterol fid-demem). Ara sezzjoni 3, “Kif għandek tiehu din il-mediċina”.
- digoxin jew digitoxin (mediċini li jintużaw għal ċerti problemi tal-qalb). Il-livell ta' digoxin jew digitoxin fid-demem tiegħek jista' jkollu bżonn jiġi ċċekkjat jekk dawn jittieħdu ma' Invokana.
- dabigatran (mediċina li traqqaq id-demem biex tnaqqas ir-riskju li jifforma tagħqid tad-demem)

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-mediċina. Invokana m'għandux jintuża waqt it-tqala. Kellem lit-tabib tiegħek dwar l-aħjar mod biex twaqqaf Invokana u tikkontrolla z-zokkor fid-demem tiegħek malli tkun taf li inti tqila.

M'għandekx tiehu din il-mediċina jekk inti qed tredda'. Kellem lit-tabib tiegħek dwar jekk tieqafx tiehu din il-mediċina 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' mediċini oħra għad-dijabete msejha sulphonylureas (bħal glimepiride jew glipizide) jew mal-insulina jista' jizdied ir-riskju li jkollok livell baxx ta' zokkor (ipoglicemija). Is-sinjali jinkludu vista mċajpra, tneħhim fi-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-demem.

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-mediċina.

3. Kif għandek tiehu Invokana

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina 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 wahda ta' 100 mg kuljum. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk iżidlek id-doża għal 300 mg.
- It-tabib tiegħek jista' jillimita d-doża tiegħek għal 100 mg jekk inti għandek problema bil-kliwi.

- It-tabib tiegħek se jordnalek il-qawwa tal-mediċina li tgħodd għalik.

Kif għandek tiehu din il-mediċina

- 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-aċidu tal-'bile' bħal cholestyramine (mediċini 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 jbaħxi l-glukows. Ftakar hu l-mediċini kollha kif qallek it-tabib tiegħek biex tikseb l-aħjar riżultati għal saħteġ.

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, aqbeż id-doża li tkun insejt tiehu.
- M'għandekx tiehu doża doppja (żewġ doži fl-istess gurnata) biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Invokana

Il-livell taz-zokkor fid-demm tiegħek jista' jogħla jekk inti tieqaf tiehu din il-mediċina. Tiqafx 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

Bħal 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 tigi 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" (dijuretici).
Sinjali possibbli ta' deidratazzjoni huma:
 - itik mejt jew thossok stordut/a
 - tintilef minn sensik (hass hażin) jew thossok stordut/a jew ihossok hażin meta tqum bilwieqfa
 - haġq xott hafna jew iwahħal, thossok bil-għatx hafna
 - thossok dgħajjed hafna jew ghajjen
 - tghamel ftit jew ma tagħmilx awrina
 - qalb thabbat tghaġġel.

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

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

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

- zieda fil-livelli ta' "sustanzi marbuta mal-ke-ton" fl-awrina jew fid-demmm tieghek
- telf ta' piz f'daqqa
- thossok imdardar jew tirremetti
- uġiġh fl-istonku
- ghatx eċċessiv
- tehid tan-nifs mghaġġel u fil-fond
- konfużjoni
- xejra ta' nġhas jew gheja mhux tas-soltu
- nifs b'riha helwa, toghma helwa jew toghma ta' metall f'halqek jew riha differenti fl-awrina jew fl-gharaq tieghek.

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

Ghid lit-tabib tieghek kemm jista' jkun malajr jekk inti ghandek xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji:

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

- livelli baxxi ta' zokkor fid-demmm (ipoglicemija) – meta tiehu din il-medicina mal-insulina jew xi sulphonylurea (bhal glimepiride jew glipizide).

Sinjali possibbli ta' livell baxx ta' zokkor fid-demmm huma:

- vista macajpra
- xufftejn iniggzu
- roghda, gharaq, tidher musfar
- bidla fil-burdata jew thossok ansjuż/a jew konfuż/a.

It-tabib tieghek se jghidlek kif tikkura livelli baxxi ta' zokkor fid-demmm u x'ghandek taghmel jekk ikollok xi wiehed mis-sinjali t'hawn fuq.

Effetti sekondarji ohra:

Komuni hafna (tista' taffettwa aktar minn persuna wahda minn kull 10)

- infezzjoni bil-hmira fil-vagina.

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10)

- raxx jew hmura fil-pene jew fil-gilda li tixxammar (infezzjoni bil-hmira)
- infezzjonijiet fil-passaġġ tal-awrina
- tibdil fl-ghamil tal-awrina (inkluż taghmel l-awrina b'mod aktar frekwenti jew f'ammonti akbar, bzonn urgenti li taghmel l-awrina, bzonn li taghmel l-awrina bil-lejl)
- stitikezza
- thossok bil-ghatx
- dardir
- testijiet tad-demmm jistghu juru tibdil fil-livelli tax-xaham fid-demmm (kolesterol) u zidiet fl-ammont ta' celloli homor tad-demmm fid-demmm tieghek (ematocrit).

Mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 100)

- raxx jew gilda hamra – dawn jistghu jkunu bil-hakk u jinkludu hotob imqabbza, tnixxija ta' fluwidu jew infafet
- horriqija
- testijiet tad-demmm jistghu juru tibdil marbut mal-funzjoni tal-kliewi (kreatinina jew urea) jew mal-potassium
- testijiet tad-demmm jistghu juru zieda fil-livell ta' fosfat fid-demmm tieghek

- ksur fl-ghadam.
- insuffiċjenza tal-kliewi (l-aktar bħala konsegwenza ta' wisq telf ta' fluwidu mill-gisem tiegħek).
- amputazzjonijiet fir-riġel (l-aktar ta' saba' tas-sieq) speċjalment jekk inti qiegħed f'riskju kbir ta' mard tal-qalb.

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000)

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhux elenkat f'dan il-foljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla 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 fih xi hsara jew għandu sinjali ta' tbaġħbis.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ 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 jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid 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-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Bregnerødvej 133
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
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

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

Polska

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

Portugal

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

România

Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp B3-B4, Etaj 3
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 4042
SE-16904 Solna
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 ohra ta' informazzjoni

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