

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Invokana 100 mg filmtabletta

Invokana 300 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Invokana 100 mg filmtabletta

100 mg kanagliflozinnek megfelelő kanagliflozin-hemihidráttal tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

39,2 mg laktózt tartalmaz filmtablettánként.

Invokana 300 mg filmtabletta

300 mg kanagliflozinnek megfelelő kanagliflozin-hemihidráttal tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

117,78 mg laktózt tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)

Invokana 100 mg filmtabletta

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

Invokana 300 mg filmtabletta

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

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Invokana a nem megfelelően kontrollálható 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőttek kezelésére javallott, a diéta és a testmozgás mellett:

- monoterápiaként, amikor a metformin alkalmazását intolerancia vagy ellenjavallatok miatt nem tartják megfelelőnek;
- kiegészítő kezelésként más, diabetes kezelésére szolgáló gyógyszerekkel.

A kezelések kombinációira, a glykaemiás kontrollra, a cardiovascularis és renalis eseményekre, valamint a vizsgált populációkra vonatkozó vizsgálati eredményeket lásd 4.4, 4.5 és 5.1 pontban.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A kanagliflozin ajánlott kezdő dózisa naponta egyszer 100 mg. A 100 mg kanagliflozint toleráló betegeknél, akiknek a számított glomerulusfiltrációs rátája (estimated glomerular filtration rate; eGFR) ≥ 60 ml/perc/1,73 m² vagy kreatinin-clearance (CrCl) értéke ≥ 60 ml/perc, a dózis naponta egyszer

300 mg-ra emelhető, amennyiben szorosabb szénhidrát-anyagsere kontrollra van szükség (lásd 4.4 pont). Az eGFR szerinti dózismódosításokért olvassa el az 1. táblázatot.

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

Amikor a kanagliflozint kiegészítő kezelésként alkalmazzák inzulinnal vagy egy, az inzulinszekréciót fokozó hatóanyaggal (pl. szulfonilurea), akkor a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében megfontolandó az inzulin vagy az inzulinszekréciót fokozó gyógyszer kisebb dózisban történő adása (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek

A vesefunkciót és a volumendeplécio kockázatát figyelembe kell venni (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás

A diabeteses vesebetegség kezelésére, a standard kezelés (pl. ACE-gátlók vagy angiotenzin-receptor-blokkolók [ARB]) kiegészítéseként naponta egyszer egy 100 mg-os kanagliflozin dózist kell alkalmazni (lásd 1. táblázat). Mivel a kanagliflozin glykaemia-csökkentő hatásossága a közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél csökkent, és a súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél valószínűleg hiányzik, ezért ha a szénhidrát-anyagsere további kontrollja szükséges, akkor más antihyperglykaemiás szerek kiegészítő adása mérlegelendő. Az eGFR szerinti dózismódosításokért olvassa el az 1. táblázatot.

1. táblázat: Dózismódosítási ajánlások^a

eGFR (ml/perc/1,73 m ²) vagy CrCl (ml/perc)	A kanagliflozin napi összdózisa
≥ 60	Kezdés 100 mg-mal. A 100 mg-ot toleráló betegeknél, akiknél a szénhidrát-anyagsere további kontrollja szükséges, a dózis 300 mg-ra emelhető.
$30 - < 60^b$	Alkalmazzon 100 mg-ot.
$< 30^{b,c}$	A már Invokana-t szedő betegeknél 100 mg-mal kell folytatni ^d . Az Invokana-t nem szabad elkezdni.

^a Lásd 4.4, 4.8, 5.1 és 5.2 pont.

^b Ha a szénhidrát-anyagsere további kontrollja szükséges, akkor más antihyperglykaemiás szerek kiegészítő adása mérlegelendő.

^c > 300 mg/nap vizelet albumin/kreatinin arány mellett

^d Az adagolást a dialízisig vagy a vesetranszplantációig folytatni kell.

Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges a dózis módosítása.

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

Gyermekek és serdülők

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

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

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

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

4.3 Ellenjavallatok

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Vesekárosodás

Glykaemiás kontroll esetén a kanagliflozin hatásossága függ a veseműködéstől, és hatásossága kisebb az olyan betegeknél, akik közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvednek, és az olyan betegeknél valószínűleg hiányzik, akiknek súlyos vesekárosodásuk van (lásd 4.2 pont).

Az $eGFR < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$ vagy $CrCl < 60 \text{ ml/perc}$ értékű betegeknél nagyobb gyakorisággal jelentettek volumendeplécióval összefüggő mellékhatásokat (pl.: posturalis szédülés, orthostaticus hypotensio, hypotensio), főképpen a 300 mg-os dózissal. Továbbá ezeknél a betegeknél több esetben jelentettek emelkedett káliumszintet és a szérumkreatinin, illetve a vér urea nitrogén (blood urea nitrogen, BUN) nagyobb mértékű emelkedését (lásd 4.8 pont).

Ezért naponta egyszer 100 mg-ra kell korlátozni a kanagliflozin dózist az olyan betegeknél, akiknek az $eGFR$ -értéke $< 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$ vagy $CrCl-e < 60 \text{ ml/perc}$ (lásd 4.2 pont).

Tekintet nélkül a kezelés előtti $eGFR$ -re, a kanagliflozint kapó betegeknél az $eGFR$ kezdeti esését tapasztalták, ami ezt követően idővel csökkent (lásd 4.8 és 5.1 pont).

A veseműködés monitorozása az alábbiak szerint javasolt:

- a kanagliflozin elkezdése előtt és azt követően legalább évente (lásd 4.2, 4.8, 5.1 és 5.2 pont);
- az olyan gyógyszer egyidejű alkalmazásának elkezdése előtt, ami csökkenti a veseműködést, majd azt követően rendszeres időközönként.

Mind az albuminúrával járó és mind az albuminuria nélküli diabeteses vesebetegség ($eGFR \geq 30 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) kezelésére van tapasztalat a kanagliflozinnal. Bár mindkét betegcsoport számára előnyös a kanagliflozin-kezelés, az albuminurában szenvedő betegek számára előnyösebb lehet.

Alkalmazás olyan betegeknél, akiknél fennáll a volumendeplécióval összefüggő mellékhatások kockázata

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

Elővigyázatosság szükséges olyan betegeknél, akiknél kockázatot jelenthet a kanagliflozin által kiváltott vérnyomás esés, mint például az ismert kardiovaszkuláris betegségben szenvedő, $eGFR < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$ értékű, kórelőzményében hypotensio és vérnyomáscsökkentő kezelést kapó, diuretikus kezelésben részesülő vagy idős (≥ 65 éves) betegek (lásd 4.2 és 4.8 pont).

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

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

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

Diabetikus ketoacidosis

Diabetikus ketoacidosis (DKA) ritka eseteit, köztük életveszélyes és halálos eseteket is jelentettek az SGLT2-inhibitorokkal kezelt betegeknél, beleértve a kanagliflozint is. Számos esetben az állapot megjelenése atípusos volt, a vércukorértékek mindössze közepes mértékű, 14 mmol/l (250 mg/dl) alatti emelkedésével. Nem ismert, hogy a diabetikus ketoacidosis nagyobb valószínűséggel jelentkezik-e a nagyobb kanagliflozin dózisok esetén. A DKA kockázata magasabbnak tűnik a közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő olyan betegeknél, akik inzulint igényelnek.

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

Azoknál a betegeknél, akiknél diabetikus ketoacidosisra van gyanú, vagy azt diagnosztizálták, az Invokana-kezelést azonnal abba kell hagyni.

A kezelést akut, súlyos betegség miatt hospitalizált betegeknél meg kell szakítani. Amennyiben lehetőség van rá, nagy műtéti beavatkozás előtt, beleértve a hasi és bariátriai műtéteket, vagy bármely más, hosszan tartó koplalással járó invazív beavatkozásokat, megfelelő időtartamra (napokra) fel kell függeszteni az Invokana alkalmazását. Javasolt a ketontestek szérumszintjét monitorozni. Alternatív antihyperglykaemiás kezelés megfontolandó, beleértve az inzulinkezelést is.

A ketontestek mennyiségének meghatározása a vérszintből előnyben részesítendő a vizeletszintből történő meghatározásához képest. Az Invokana-kezelést újra lehet indítani, ha a ketontest-koncentráció normalizálódott és a beteg állapota stabilizálódott.

Az Invokana-kezelés elkezdésekor a beteg anamnézisében szereplő, a ketoacidosisra esetleg predisponáló tényezőket mérlegelni kell.

Egyes betegeknél a diabetikus ketoacidosis elhúzódhat az Invokana-kezelés abbahagyása után, azaz tovább tarthat, mint az a kanagliflozin plazma felezési ideje alapján várható lenne (lásd 5.2 pont). Elhúzódó glucosuriát figyeltek meg tartós diabetikus ketoacidosisal együtt. Kanagliflozin-tól független faktorok szerepet játszhatnak a diabetikus ketoacidosisos periódusok elhúzódásában. Az inzulinhiány is hozzájárulhat az elhúzódó diabetikus ketoacidosis kialakulásához, és ha ez beigazolódik, akkor korrigálás szükséges.

A következők tartozhatnak azok közé a betegek közé, akiknél magasabb lehet a diabetikus ketoacidosis kockázata: alacsony béta-sejt funkciós rezerv kapacitású betegek (pl. 2-es típusú

diabeteses, alacsony C-peptidszintű betegek vagy látens autoimmun diabetes felnőtteknél (LADA) vagy olyan betegek, akiknek az anamnézisében pancreatitis szerepel), olyan betegségben szenvedő betegek, ami korlátozott táplálékbevitelhez vagy súlyos dehidratációhoz vezet, azok a betegek, akiknél lecsökkentették az inzulin dózisokat, valamint azok a betegek, akiknél egy akut betegség, műtét vagy alkoholabúzus miatt fokozott az inzulinigény. Az SGLT2-inhibitorokat ezeknél a betegeknél elővigyázatosan kell alkalmazni.

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

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

Alsó végtagi amputációk

Az igazoltan cardiovascularis betegségben szenvedő vagy a cardiovascularis betegségek legalább két kockázati tényezőjével rendelkező, 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél a kanagliflozin hosszú távú klinikai vizsgálataiban az Invokana a placebóhoz képest (0,63 esemény/betegév) az alsó végtagi amputáció emelkedett kockázatával járt (0,34 esemény/100 betegév), és ez az emelkedés elsősorban a nagylábujj és lábközépcsontok területén fordult elő (lásd 4.8 pont). A 2-es típusú diabetesben és diabeteses vesebetegségben szenvedő betegek egy klinikai vizsgálatában a placebóhoz képest nem észlelték az alsó végtagi amputáció kockázatában mutatkozó különbséget a 100 mg kanagliflozinnal kezelt betegeknél. Ebben a vizsgálatban az alább ismertetett óvintézkedéseket alkalmazták. Mivel a háttérmechanizmust nem állapították meg, az amputáció általános kockázati tényezőin kívüli kockázati tényezők nem ismertek.

Az Invokana-kezelés megkezdése előtt mérlegelni kell a beteg kórelőzményében az amputáció kockázatát növelő tényezőket. Óvintézkedésként mérlegelni kell az amputációs események magasabb kockázatával bíró betegek körütekintő monitorozását, és a betegeknél szóló, a rutinszerű, megelőző lábápolás és a megfelelő hidratálás fontosságáról nyújtott tanácsadást. Az Invokana-kezelés leállítását is mérlegelhető az olyan betegeknél, akiknél amputáció előtti események alakulnak ki, mint például az alsó végtag bőrének ulcusa, fertőzés, osteomyelitis vagy gangraena.

A gát necrotizáló fasciitise (Fournier-gangraena)

SGLT2-gátlókat szedő nőknél és férfiaknál a forgalomba hozatalt követően a gát necrotizáló fasciitisét (más néven Fournier-gangraena) jelentették. Ez egy ritka, de súlyos állapot, amely életveszélyes is lehet, és sürgős sebészeti beavatkozást, valamint antibiotikus kezelést igényel.

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy forduljanak orvoshoz, ha a következő tünetek együttesét tapasztalják: fájdalom, érzékenység, erythema vagy duzzanat a nemi szervek vagy a gát területén, láz vagy rossz közérzet mellett. Tudni kell, hogy a necrotizáló fasciitiszt megelőzheti húgy-ivarszervi fertőzés vagy gáttáji tályog. Fournier-gangraena gyanúja esetén abba kell hagyni az Invokana szedését, és azonnal meg kell kezdeni a kezelést (beleértve az antibiotikum-terápiát és a sebészi debridement eljárást).

Emelkedett hematokrit-érték

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

Idősek

Idős betegeknél a volumendeplécio kockázata magasabb lehet, nagyobb valószínűséggel kezelik őket diuretikumokkal és vesekárosodásuk lehet. A ≥ 75 éves betegeknél a volumendeplécióval összefüggő

mellékhatások (pl. posturalis szédülés, orthostaticus hypotensio, hypotensio) magasabb incidenciáját jelentették. Továbbá az eGFR nagyobb mértékű csökkenését jelentették ezeknél a betegeknél (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Gombás genitális fertőzések

Összhangban a nátrium-glükóz kotranszporter 2 (sodium glucose co-transporter 2; SGLT2) gátló hatásmechanizmussal, és a glükóz vizelettel történő fokozott kiválasztódásával, a kanagliflozinnal végzett klinikai vizsgálatokban nőknél vulvovaginalis candidiasist, férfiaknál balanitis vagy balanoposthitis jelentettek (lásd 4.8 pont). A fertőzés nagyobb valószínűséggel alakult ki korábban gombás genitális fertőzésben szenvedő nőknél és férfiaknál. Balanitis vagy balanoposthitis elsősorban circumcisió után nem esett férfiaknál fordult elő, ami bizonyos körülmények között phimosis és/vagy circumcisiót eredményezett. A gombás genitális fertőzések többségét az Invokana-kezelés folytatása mellett az orvos által rendelt vagy a beteg által választott helyi gombaellenes készítményekkel kezelték.

Húgyúti fertőzések

A kanagliflozinnal kezelt betegeknél komplikált húgyúti fertőzések eseteit, köztük pyelonephritist és urosepsist jelentették a forgalomba hozatalt követően, melyek gyakran a kezelés megszakításához vezettek. Komplikált húgyúti fertőzésekben szenvedő betegeknél meg kell fontolni a kanagliflozin-kezelés átmeneti megszakítását.

Szívelégtelenség

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

Laboratóriumi vizeletvizsgálatok

Hatásmechanizmusa következtében a kanagliflozint szedő betegek vizeletének glükóz vizsgálata pozitív.

Laktóztolerancia

A tabletták laktózt tartalmaznak. Ritkán előforduló, örökletes galaktóztoleranciában, teljes laktázhányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Farmakodinámiai kölsönhatások

Diuretikumok

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

Inzulin és az inzulinszekréciót fokozó gyógyszerek

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

Farmakokinetikai kölsönhatások

Más gyógyszerek hatása a kanagliflozinra

A kanagliflozin metabolizmusa elsősorban az UDP-glükuronozil-transzferáz 1A9 (UGT1A9) és 2B4 (UGT2B4) által mediált glükuronid konjugáción keresztül megy végbe. A kanagliflozint a

P-glikoprotein (P-gp) és az emlőrák rezisztencia fehérje (Breast Cancer Resistance Protein; BCRP) transzportálja.

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

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

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

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

A kanagliflozin más gyógyszerekre gyakorolt hatásai

Digoxin

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

Lítium

SGLT2-inhibitor lítiummal történő egyidejű alkalmazása csökkentheti a szérum lítium-koncentrációját. A szérum lítium-koncentrációját szorosabban kell monitorozni a kanagliflozin-kezelés során, különösen a kezelés megkezdésekor és az adagolás megváltoztatásakor.

Dabigatrán

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

Szimvasztatin

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

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

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

A gyógyszer/laboratóriumi vizsgálatok eredményeire kifejtett zavaró hatás

1,5-anhidroglucitol mérése (1,5-AG)

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A kanagliflozin terhes nőknél történő alkalmazásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre adat. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A kanagliflozint nem szabad alkalmazni terhesség alatt. Terhesség kimutatásakor a kanagliflozin-kezelést abba kell hagyni.

Szoptatás

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

Termékenység

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A kanagliflozin biztonságosságát 22 645, 2-es típusú diabetesben szenvedő beteg esetében értékelték, beleértve a kanagliflozinnal kezelt 13 278 és komparátorral kezelt 9367 beteget, akik a gyógyszert, 15 kettős vak, kontrollos III. fázisú és IV. fázisú klinikai vizsgálat során kapták. Összesen 10 134 beteget kezeltek két dedikált cardiovascularis vizsgálatban, ahol az expozíció átlagos időtartama 149 hét volt (a CANVAS vizsgálatban 223 és a CANVAS-R vizsgálatban 94 héten keresztül) és 81 14 beteget kezeltek 12 kettős vak, kontrollos, III. fázisú és IV. fázisú vizsgálatban, ahol az expozíció átlagos időtartama 49 hét volt. Egy dedikált renális kimenetelt értékelő vizsgálatban

összesen 4397, 2-es típusú diabetesben és diabeteses vesebetegségben szenvedő betegnél az expozíció átlagos időtartama 115 hét volt.

A biztonságosság és tolerálhatóság elsődleges értékelését négy, 26 hetes placebokontrollos klinikai vizsgálat (monoterápia és metformint, metformin és egy szulfonilureát valamint metformin és pioglitazont kiegészítő kezelés) összesített adatával (n = 2313) végezték. A kezelés alatt leggyakrabban jelentett mellékhatások voltak: hypoglykaemia inzulinnal vagy egy szulfonilureával kombinált kezelés esetén, vulvovaginalis candidiasis, húgyúti fertőzés és polyuria vagy pollakisuria (azaz: gyakori vizezés). A mellékhatások, amelyek ezekben a vizsgálatokban a kanagliflozin-kezelést kapó összes beteg $\geq 5\%$ -ánál vezettek a kezelés abbahagyásához: vulvovaginalis candidiasis (nők 0,7%-a) és balanitis vagy balanoposthitis (férfiak 0,5%-a) voltak. A jelentett mellékhatások értékelésére, a mellékhatások beazonosítása érdekében további biztonságossági értékeléseket a kanagliflozin teljes vizsgálati programjából (placebo- és aktív kontrollos vizsgálatok) származó adatok (beleértve a hosszú távú adatokat) felhasználásával végeztek (2. táblázat) (lásd 4.2, 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A placebo- és aktív kontrollos vizsgálatok összesített elemzésekor az alábbi, 2. táblázatban felsorolt mellékhatásokat azonosították. A kanagliflozin forgalomba hozatalát követő, világszerte történő alkalmazása során jelentett mellékhatásokat szintén a táblázat tartalmazza. Az alább felsorolt mellékhatások gyakoriság és szervrendszeri kategória szerint kerültek osztályozásra. A gyakoriság meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

2. táblázat: A placebo- és aktív kontrollos vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően észlelt mellékhatások (MedDRA) táblázatos felsorolása

Szervrendszer Gyakoriság	Mellékhatás
<i>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</i>	
nagyon gyakori	vulvovaginalis candidiasis ^{b,j}
gyakori	balanitis vagy balanoposthitis ^{b,k} , húgyúti fertőzés ^c (pyelonephritist és urosepsist jelentettek a forgalomba hozatalt követően)
nem ismert	a gát necrotizáló fasciitise (Fournier-gangraena) ^d
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>	
ritka	anaphylaxiás reakció
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>	
nagyon gyakori	hypoglykaemia inzulinnal vagy szulfonilureával együtt alkalmazva ^c
nem gyakori	dehidráció ^a
ritka	diabeteses ketoacidosis ^b
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	posturalis szédülés ^a , ájulás ^a
<i>Érbetegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	hypotensio ^a , orthostaticus hypotensio ^a
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	
gyakori	székrekedés, szomjúság ^f , hányinger
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>	
nem gyakori	fotoszenzitivitás, bőrkivetés ^g , urticaria
ritka	angiooedema
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>	
nem gyakori	csonttörés ^h
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>	
gyakori	polyuria vagy pollakisuria ⁱ

nem gyakori	veseelégtelenség (elsősorban volumendeplációval összefüggésben)
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
gyakori nem gyakori	dyslipidaemia ^l , emelkedett hematokrit-érték ^{b, m} , emelkedett szérumb kreatinin-szint ^{b, n} , emelkedett szérumb húgysavszint ^{b, o} , emelkedett szérumb káliumszint ^{b, p} , emelkedett szérumb foszfátszint ^q
Sebészeti és egyéb orvosi beavatkozások és eljárások	
nem gyakori	alsó végtagi amputációk (elsősorban nagylábujj és lábközépcsont-szintű) különösen a szívbetegség nagy kockázatának kitett betegeknél ^b

^a Volumendeplációval összefüggő; lásd 4.4 pont és lásd a mellékhatás leírását alább.

^b Lásd 4.4 pont és lásd a mellékhatás leírását alább.

^c Lásd a mellékhatás leírását alább.

^d Lásd 4.4 pont.

^e A biztonságossági adatok a kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálatokból (beleértve a közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegek; idős betegek [≥ 55 -től ≤ 80 éves korig]; emelkedett kardiovaszkuláris és renális kockázatú betegek bevonásával végzett vizsgálatok) a mellékhatások általánosságban azonosak voltak a táblázatban foglalt mellékhatásokkal.

^f Szomjúság tartalmazza: szomjúság, szájszárazság és polydipsia meghatározásait.

^g A bőrkiütés tartalmazza: erythematosus bőrkiütés, generalizált bőrkiütés, macularis bőrkiütés, maculo-papuláris bőrkiütés, papularis bőrkiütés, viszkető bőrkiütés és vesicularis bőrkiütés meghatározásokat.

^h Csonttöréssel összefüggő; lásd a mellékhatás leírását alább.

ⁱ Polyuria vagy pollakisuria tartalmazza: polyuria, pollakisuria, sürgető vizeelési inger, nocturia és megnövekedett vizeletmennyiség meghatározásokat.

^j A vulvovaginális candidiasis tartalmazza: vulvovaginális candidiasis, vulvovaginális gombás fertőzés, vulvovaginitis, vaginális fertőzés, vulvitis és gombás genitális fertőzés meghatározásokat.

^k Balanitis vagy balanoposthitis tartalmazza: balanitis, balanoposthitis, balanitis candida és gombás genitális fertőzések meghatározásokat.

^l A kindulási értékhez képest mért %-os átlagos emelkedések kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg *versus* placebo voltak: összkoleszterin 3,4% és 5,2% *versus* 0,9%; HDL-koleszterin 9,4% és 10,3% *versus* 4,0%; LDL-koleszterin 5,7% és 9,3% *versus* 1,3%; nem-HDL-koleszterin 2,2% és 4,4% *versus* 0,7%; trigliceridek 2,4% és 0,0% *versus* 7,6%.

^m A hematokrit átlagos változása a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest 2,4% és 2,5% volt a kanagliflozin 100 mg és 300 mg, míg 0,0% a placebo esetén.

ⁿ A kreatinin átlagos %-os változása a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest 2,8% és 4,0% volt a kanagliflozin 100 mg és 300 mg, míg 1,5% a placebo esetén.

^o A vér urea nitrogén átlagos %-os változása a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest 17,1% és 18,0% volt a kanagliflozin 100 mg és 300 mg, míg 2,7% a placebo esetén.

^p A szérumb kálium átlagos %-os változása a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest 0,5% és 1,0% volt a kanagliflozin 100 mg és 300 mg, míg 0,6% a placebo esetén.

^q A szérumb foszfát átlagos %-os változása a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest 3,6% és 5,1% volt a kanagliflozin 100 mg és 300 mg, míg 1,5% a placebo esetén.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Diabeteses ketoacidosis

Egy 2-es típusú diabetesben és diabeteses vesebetegségben szenvedő betegek bevonásával végzett, renális kimenetelt értékelő vizsgálatban a diabeteses ketoacidosis (DKA) igazolt események előfordulási gyakoriságának aránya 100 mg kanagliflozin esetén 0,21 (0,5%, 12/2200) és placebo esetén 0,03 (0,1%, 2/2197) volt 100 követési betegévenként. A DKA-ban szenvedő 14 beteg közül 8 (7 beteg 100 mg kanagliflozint és 1 beteg placebót kapott) betegnél volt a kezelés előtti eGFR $30 - < 45$ ml/perc/1,73 m² (lásd 4.4 pont).

Alsó végtagi amputáció

Az igazoltan cardiovascularis betegségben szenvedő vagy a cardiovascularis betegségek legalább két kockázati tényezőjével rendelkező, 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél a kanagliflozin az

alsó végtagi amputáció kockázatának emelkedésével járt, amint az a két nagyméretű, hosszú távú randomizált, placebokontrollos, 10 134 beteget értékelő vizsgálatból, a CANVAS-ból és CANVAS-R-ből álló Integrált CANVAS Programban kiderült. Az aránytalanság már az első 26 hetes kezelés alatt megjelent. A CANVAS-vizsgálatban a betegeket átlagosan 5,7 évig, míg a és a CANVAS-R-vizsgálatban részt vevő betegeket átlagosan 2,1 évig követték. Tekintet nélkül a kanagliflozin- vagy a placebokezelésre, az amputáció kockázata azoknál a betegeknél volt a legmagasabb, akiknél a vizsgálat megkezdésekor felvett anamnézisben korábbi amputáció, perifériás érbetegség és neuropathia szerepelt. Az alsó végtagi amputáció kockázata nem volt dóziszfüggő. Az Integrált CANVAS Program amputációs eredményeit a 3. táblázat mutatja.

Nem volt különbség az alsó végtagi amputáció kockázatában a 100 mg kanagliflozin alkalmazása mellett (1,2 esemény/100 betegév) a placebohoz képest (1,1 esemény/100 betegév [HR: 1,11; 95%-os CI: 0,79-től 1,56-ig]) a 2-es típusú diabetesben és diabeteses vesebetegségben szenvedő, 4397 beteg hosszú távú, renalis kimenetelt értékelő CREDENCE-vizsgálatában (lásd 4.4 pont). Egy másik, kanagliflozinnal 2-es típusú diabetesben végzett vizsgálatban, amelybe 8114 betegből álló, diabeteses átlagpopulációt vontak be, a kontrollokhoz képest nem észleltek az alsó végtagi amputáció kockázatában megmutatkozó különbséget.

3. táblázat: Az amputáció integrált analízise a CANVAS- és a CANVAS-R-vizsgálatban

	placebo N = 4344	kanagliflozin N = 5790
Az összes olyan beteg száma, akinek esemény következett be, n (%)	47 (1,1)	140 (2,4)
Incidencia arány (100 betegévenként)	0,34	0,63
HR (95%-os CI) vs. placebo		1,97 (1,41–2,75)
Minor amputáció, n (%)*	34/47 (72,3)	99/140 (70,7)
Major amputáció, n (%)†	13/47 (27,7)	41/140 (29,3)

Megjegyzés: Az előfordulási gyakoriság azoknak a betegeknek a számán alapul, akiknek legalább egy amputációjuk volt, és nem az összes amputációs esemény számán. A betegek követését az 1. naptól az első amputációs esemény dátumáig számították. A betegek egy részénél egynél több amputáció történt. A minor és a major amputációk százalékaránya minden egyes betegnél a legmagasabb szintű amputáción alapul.

* Nagylábujj és lábközépcsont-szintű

† Boka, térd alatti és térd feletti

A CANVAS Programon belül, azok közül a betegek közül, akiknek amputációjuk volt, a nagylábujj és lábközépcsont-szintű volt a leggyakoribb lokalizáció (71%) mindkét terápiás csoportban (3. táblázat). Többszörös amputációt (melyek némelyike mindkét alsó végtagot érintette) nem gyakran, és mindkét terápiás csoportban hasonló arányban figyeltek meg.

Az alsó végtagi fertőzések, diabeteses lábfekélyek, a perifériás verőérbetegség és a gangraena voltak azok a leggyakoribb orvosi események, amelyek mindkét terápiás csoportban szükségessé tették az amputációt (lásd 4.4 pont).

A volumendeplációval összefüggő mellékhatások

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

Az egyik, a kanagliflozinnal végzett, hosszú távú cardiovascularis vizsgálatban (CANVAS), amelyben a betegek általában idősebbek voltak, és a diabeteszel összefüggő szövődmények aránya magasabb volt, a volumendeplációval összefüggő mellékhatások incidencia aránya a napi egyszeri 100 mg kanagliflozin mellett 2,3, a 300 mg kanagliflozin mellett 2,9 és a placebo esetén 1,9 esemény volt, 100 betegévre vetítve.

Az ezekkel a mellékhatásokkal összefüggő kockázati tényezők értékelésére 13, kontrollos, III. fázisú és IV. fázisú, a kanagliflozin mindkét dóziséval folytatott vizsgálat betegeinek nagyobb összesített

elemzését (N = 12 441) végezték el. Ebben az összesített elemzésben ezeknek a mellékhatásoknak a gyakorisága általában magasabb volt kacs-diuretikumokkal kezelt betegek, a vizsgálat megkezdésekor $30 \text{ ml/perc/1,73 m}^2 < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$ eGFR-értékű betegek, illetve a 75 éves vagy annál idősebb betegek esetén. A kacs-diuretikumokkal kezelt betegeknél az előfordulási gyakoriság aránya a napi egyszeri 100 mg kanagliflozin mellett 5,0, a 300 mg kanagliflozin mellett 5,7, míg a kontrollcsoportban 4,7 esemény volt, 100 betegvnyi expozícióra vetítve. A vizsgálat megkezdésekor $30 \text{ ml/perc/1,73 m}^2 < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$ eGFR-értékű betegeknél az előfordulási gyakoriság aránya a napi egyszeri 100 mg kanagliflozin mellett 5,2, a 300 mg kanagliflozin mellett 5,4, míg a kontrollcsoportban 3,1 esemény volt, 100 betegvnyi expozícióra vetítve. A 75 éves vagy annál idősebb betegeknél az előfordulási gyakoriság aránya a napi egyszeri 100 mg kanagliflozin mellett 5,3, a 300 mg kanagliflozin mellett 6,1, míg a kontrollcsoportban 2,4 esemény volt, 100 betegvnyi expozícióra vetítve (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Egy 2-es típusú diabetesben és diabeteses vesebetegségben szenvedő betegekkel végzett hosszú távú, renalis kimenetelt értékelő vizsgálatban a volumendeplációval összefüggő események előfordulási gyakoriságának aránya a 100 mg kanagliflozin esetén 2,84 esemény/100 betegv és placebo esetén 2,35 esemény/100 betegv volt. Megfigyelték, hogy az előfordulási gyakorisági arány az eGFR csökkenésével emelkedett. Azoknál az alanyoknál, akiknél az eGFR $30 < 45 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$, a volumendepláció előfordulási gyakoriságának aránya magasabb volt a kanagliflozin-csoportban (4,91 esemény/100 betegv), mint a placebocsoportban (2,60 esemény/100 betegv). Ugyanakkor az eGFR $\geq 45 < 60$ és eGFR $60 < 90 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$ alcsoportban a csoportok közötti előfordulási gyakoriság arány hasonló volt.

A kizárólagosan cardiovascularis irányú vizsgálatban és a nagyobb összesített elemzésben, valamint egy dedikáltan renalis kimenetelt értékelő vizsgálatban, nem emelkedett a kanagliflozin-kezelés mellett a volumendepláció miatt abbahagyott kezelések és a volumendeplációval összefüggő súlyos mellékhatások száma.

Hypoglykaemia inzulinhoz vagy inzulinszekréciót fokozó gyógyszerhez kiegészítésként adott kezelés esetén

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

Gombás genitális fertőzések

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

Candida balanitis (2,98 esemény/100 betegv) vagy balanoposthitis fordult elő (0,79 esemény/100 betegv) a férfi betegeknél a kanagliflozin és a placebo mellett. A kanagliflozint szedő férfi betegek 2,4%-ának volt egynél több fertőzése. A kanagliflozin férfi betegek általi, candida balanitis vagy balanoposthitis miatti abbahagyása 0,37 esemény/100 betegv arányban fordult elő. Phimosisoról 0,39 esemény/100 betegv arányban számoltak be kanagliflozin mellett, míg a placebo mellett ez az arány 0,07 esemény/100 betegv volt. Circumcisiót kanagliflozin mellett 0,31 esemény/100 betegv arányban, míg placebo mellett 0,09 esemény/100 betegv arányban végeztek (lásd 4.4 pont).

Húgyúti fertőzések

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

Mindemellett, kanagliflozinnal kezelt betegeknél komplikált húgyúti fertőzések eseteit, köztük pyelonephritist és urosepsist jelentették a forgalomba hozatalt követően, melyek gyakran a kezelés megszakításához vezettek.

Csonttörés

Egy cardiovascularis vizsgálatban (CANVAS) 4327, igazolt vagy a cardiovascularis betegségek legalább két cardiovascularis kockázatával bíró, kezelt beteg esetén az összes, igazolt csonttörés előfordulási gyakoriságának aránya sorrendben 1,6, 1,8 és 1,1 volt 100 követési betegév alatt a 100 mg kanagliflozin, a 300 mg kanagliflozin és a placebo esetén, és a csonttörés kapcsán megfigyelhető aránytalanság kezdetben a kezelés első 26 hetében alakult ki.

Két másik, hosszú távú vizsgálatban, valamint a diabeteses átlagpopulációban végzett vizsgálatokban a kontrollhoz képest, a kanagliflozin mellett nem figyeltek meg a törés kockázatában mutatkozó különbséget. Egy második cardiovascularis vizsgálatban (CANVAS-R) 5807, igazolt vagy a cardiovascularis betegségek legalább két cardiovascularis kockázatával bíró, kezelt beteg esetén az összes, igazolt csonttörés előfordulási gyakoriságának aránya sorrendben 1,1 és 1,3 esemény volt 100 követési betegév alatt a kanagliflozin és a placebo esetén.

Egy 2-es típusú diabetes és diabeteses vesebetegség miatt kezelt 4397 alany renalis kimenetelt értékelő vizsgálatában az összes igazolt csonttörés előfordulási gyakoriságának aránya 1,2 esemény/100 utánkövetési betegév volt mind a 100 mg kanagliflozin, mind a placebo esetén. Egy másik, kanagliflozinnal 2-es típusú diabetesben végzett vizsgálatban, amelybe egy 7729 betegből álló, diabeteses átlagpopulációt vontak be, és ahol a csonttöréseket igazolták, az összes, igazolt csonttörés előfordulási gyakoriságának aránya sorrendben 1,2 és 1,1 esemény volt 100 követési betegév alatt a kanagliflozin és a kontroll esetén. A kanagliflozin 104 hetes kezelést követően nem befolyásolta károsan a csont ásványianyag-sűrűségét.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Tizenhárom, placebokontrollos és aktív kontrollos vizsgálat összevont elemzéskor az idős betegek biztonságossági profilja általánosságban azonos volt a fiatalabb betegekével. A ≥ 75 éves betegeknél magasabb a volumendeplációval összefüggő mellékhatások (pl. posturalis szédülés, orthostaticus hypotensio, hypotensio) előfordulási gyakorisága 5,3, 6,1 és 2,4 esemény/100 betegévnyi expozíció volt a napi egyszeri 100 mg kanagliflozin, a napi egyszeri 300 mg kanagliflozin, illetve a kontrollcsoportban. Az eGFR csökkenését jelentették a 100 mg kanagliflozin ($-3,4$ ml/perc/ $1,73$ m²) és a 300 mg kanagliflozin mellett ($-4,7$ ml/perc/ $1,73$ m²), a kontrollcsoportéhoz ($-4,2$ ml/perc/ $1,73$ m²) képest. Az átlagos kiindulási eGFR sorrendben 62,5, 64,7 és 63,5 ml/perc/ $1,73$ m² volt a 100 mg kanagliflozin, a 300 mg kanagliflozin és a kontrollcsoport esetén (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Vesekárosodás a nem megfelelően kontrollált, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél

Azoknál a betegeknél, akiknél a kiindulási eGFR < 60 ml/perc/ $1,73$ m², magasabb volt a volumendeplációval összefüggő mellékhatások (például a posturalis szédülés, orthostaticus hypotensio, hypotensio) gyakorisága, így 100 mg kanagliflozin esetén 5,3, 300 mg kanagliflozin esetén 5,1 és placebo esetén 3,1 esemény/100 betegévnyi expozíció volt (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Az emelkedett szérumkáliumszint teljes előfordulási gyakoriságának aránya magasabb volt a közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél, így 100 mg kanagliflozin esetén 4,9, 300 mg kanagliflozin esetén 6,1 és a placebo esetén 5,4 esemény/100 betegévnyi expozíció volt. Általánosságban az emelkedések átmeneti jellegűek voltak, és nem tettek szükségessé speciális kezelést.

A közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek a szérumbkreatinin-szint 9,2 $\mu\text{mol/l}$ -es és a vér karbamid-nitrogén szintjének megközelítőleg 1,0 mmol/l-es emelkedését figyelték meg a kanagliflozin mindkét dózisa mellett.

Az eGFR kezelés alatt bármikor bekövetkező, nagyobb csökkenése ($> 30\%$) előfordulási gyakoriságának aránya 100 mg kanagliflozin esetén 7,3, a 300 mg kanagliflozin esetén 8,1 és a placebo esetén 6,5 esemény/100 betegvnyi expozíció volt. Az utolsó, kiindulási utáni érték mellett az ilyen csökkenés előfordulási gyakoriságának aránya 3,3 volt a 100 mg kanagliflozinnal, 2,7 volt a 300 mg kanagliflozinnal, és 3,7 esemény/100 betegvnyi expozíció volt a placebo esetén (lásd 4.4 pont).

A kanagliflozinnal kezelt betegeknek, tekintet nélkül a kiindulási eGFR-re, az átlagos eGFR kezdeti esését tapasztalták. Ezt követően az eGFR fennmaradt, vagy a tartós kezelés alatt fokozatosan emelkedett. Az átlagos eGFR a kezelés abbahagyása után visszatért a kiindulási szintre, ami arra utal, hogy a hemodinamikai változások szerepet játszhatnak ezekben a vesefunkcióban bekövetkező változásokban.

Vesekárosodás a 2-es típusú diabetes mellitusban és diabeteses vesebetegségben szenvedő betegeknek
Egy 2-es típusú diabetesben és diabeteses vesebetegségben szenvedő betegekkel végzett hosszú távú, a renális kimenetelt értékelő vizsgálatban a vesékkel összefüggő események incidenciája mindkét csoportban gyakori volt, de kevésbé volt gyakori a kanagliflozin-csoportban (5,71 esemény/100 betegv), mint a placebocsoportban (7,91 esemény/100 betegv). A súlyos és a vesékkel összefüggő súlyos események alacsonyabbak voltak a kanagliflozin-, mint a placebocsoportban. A vesékkel összefüggő események incidenciá arányai mindhárom eGFR stratumban alacsonyabbak voltak a kanagliflozin, mint a placebo mellett. A vesékkel összefüggő események legmagasabb incidenciá arányát a $30 - < 45 \text{ ml/perc/1,73 m}^2 \text{ eGFR}$ stratumban észlelték (kanagliflozin esetén 9,47, a placebo esetén 12,80 esemény/100 betegv).

A hosszú távú renális kimenetelt értékelő vizsgálatban a 100 mg kanagliflozin mellett a placebohoz képest nem észleltek különbséget a szérumbkáliumszintben, emelkedést a hyperkalaemia nemkívánatos eseményben, valamint emelkedést az abszolút ($> 6,5 \text{ mEq/l}$) vagy relatív ($> \text{a normálérték felső határa és } > 15\%$ -os emelkedés a kiindulási értékhez képest) szérumbkáliumszintben.

Általánosságban nem figyelték meg aránytalanságot a terápiás csoportok között a foszfátszint eltérések esetén, sem az összes, sem egyetlen eGFR kategória esetén sem ($45 - < 60$ vagy $30 - < 45 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$ [$\text{CrCl } 45 - < 60$ vagy $30 - < 45 \text{ ml/perc}$]).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

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

4.9 Túlادagolás

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

Terápia

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antidiabetikus terápia, vércukorszint-csökkentő gyógyszerek, kivéve inzulinok, ATC-kód: A10BK02.

Hatásmechanizmus

A proximális renális tubulusokban expresszált SGLT2-transzporter felelős a tubulusokban filtrálódott glükóz reabszorpciójának legnagyobb részéért. A diabetes mellitusban szenvedő betegeknél kimutatták a megemelkedett renális glükóz-reabszorpciót, ami hozzájárulhat a tartósan emelkedett vércukorszintekhez. A kanagliflozin az SGLT2 orálisan aktív inhibitora. Az SGLT2 gátlásával a kanagliflozin csökkenti a filtrálódott glükóz reabszorpcióját, valamint a glükóz renális küszöbértékét (renal threshold for glucose; RT_G), és ezáltal növeli az UGE-t, ezzel az inzulintól független mechanizmussal csökkentve az emelkedett vércukorszinteket a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél. Az SGLT2 gátlással megnövekedett UGE egyúttal ozmotikus diurézishez, a diuretikus hatás pedig a szisztolés vérnyomás csökkenéséhez vezet. Az UGE-növekedés kalóriavesztést és ezáltal testtömegcsökkenést eredményez, amint azt kimutatták 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegekkel végzett vizsgálatokban.

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

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

A kanagliflozin az SGLT2-függő glükóz- és nátriumreabszorpció gátlásával növeli a nátrium disztális tubulusokba történő szállítását, ennek következtében növekszik a tubuloglomerularis visszacsatolás, ami a diabetes preklinikai modellekben és klinikai vizsgálatokban az intraglomerularis nyomás csökkenésével és a hyperfiltratio csökkenésével társult.

Farmakodinámiás hatások

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

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A glykaemiás kontrollban bekövetkező javulás és a cardiovascularis és renális morbiditás és mortalitás csökkenése integrált részét képezi a 2-es típusú diabetes kezelésének.

Glykaemiás hatásosság és biztonságosság

Tíz, az Invokana glykaemiás egyensúlyra gyakorolt hatását értékelő kettős vak, kontrollált klinikai hatásossági és biztonságossági vizsgálatban összesen 10 501, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő beteg vett részt. A rasszok szerinti megoszlás a következő volt: 72% fehér, 16% ázsiai, 5% fekete bőrű és 8% egyéb csoportba tartozó. A betegek 17%-a volt hispán. A betegek 58%-a volt férfi. A betegek átlagos életkora 59,5 év volt (21 évestől 96 éves tartományban), 3135 beteg életkora volt ≥ 65 év, és 513 beteg volt ≥ 75 év. A testtömegindex (Body Mass Index; BMI) a betegek 58%-ánál volt ≥ 30 ttkg/m². A klinikai fejlesztési programban 1085 beteget értékelték, akiknél a vizsgálat megkezdésekor az eGFR-érték 30 ml/perc/1,73 m² – < 60 ml/perc/1,73 m² volt.

Placebokontrollos vizsgálatok

A kanagliflozint vizsgálták monoterápiában, kettős terápiában metforminnal, kettős terápiában egy szulfonilureával, hármas terápiában metforminnal és egy szulfonilureával, hármas terápiában metforminnal és pioglitazonnal és kiegészítő terápiaként inzulin mellett (4. táblázat). Általában a kanagliflozin klinikailag és statisztikailag szignifikáns ($p < 0,001$) eredményeket mutatott a placebohoz viszonyítva a glykaemiás kontroll terén, beleértve a HbA_{1c}-t, a HbA_{1c} $< 7\%$ értéket elérő betegek százalékát, az éhomi vércukorszint (fasting plasma glucose; FPG) vizsgálat megkezdésekor mért értékéhez képest mért változását és az étkezés után 2 órával mért vércukorszintet (postprandial glucose, PPG). Emellett, a placeboval összevetve a testtömeg és a szisztolés vérnyomás csökkenését figyelték meg.

Ezen kívül a kanagliflozint hármas terápiában metforminnal és szitagliptinnel vizsgálták, és titrációs kezelési rendben adagolták, 100 mg-os kezdő dózist alkalmazva, amit már a 6. héten 300 mg-ra titráltak azoknál a kiegészítő glykaemiás kontrollt igénylő betegeknél, akiknek megfelelő volt az eGFR-jük, és tolerálták a 100 mg kanagliflozint (4. táblázat). A titrációs kezelési rendben adagolt kanagliflozin a placebohoz képest klinikailag és statisztikailag szignifikáns ($p < 0,001$) glykaemiás kontrollt eredményezett, beleértve a HbA_{1c}-t és az éhomi plazma glükózszint (FPG) kiindulási értékéhez viszonyított változását, valamint a 7% alatti HbA_{1c}-t elérő betegek százalékarányában bekövetkezett statisztikailag szignifikáns ($p < 0,01$) javulást is. Emellett a testtömeg és a szisztolés vérnyomás placebohoz viszonyított csökkenését figyelték meg.

4. táblázat: Hatásossági eredmények a placebokontrollos vizsgálatok alapján^a

Monoterápia (26 hét)			
	Kanagliflozin		placebo (N = 192)
	100 mg (N = 195)	300 mg (N = 197)	
HbA _{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	8,06	8,01	7,97
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-0,77	-1,03	0,14
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,91 ^b (-1,09-től-0,73-ig)	-1,16 ^b (-1,34-től -0,98-ig)	N/A ^c
HbA _{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	44,5 ^b	62,4 ^b	20,6
Testtömeg			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) ttkg-ban megadva	85,9	86,9	87,5

%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-2,8	-3,9	-0,6
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-2,2 ^b (-2,9-től -1,6-ig)	-3,3 ^b (-4,0-től -2,6-ig)	N/A ^c
Kettős kezelés metforminnal (26 hét)			
	Kanagliflozin + metformin		placebo + metformin (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA _{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	7,94	7,95	7,96
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-0,79	-0,94	-0,17
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,62 ^b (-0,76-től -0,48-ig)	-0,77 ^b (-0,91-től -0,64-ig)	N/A ^c
HbA _{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Testtömeg			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) ttkg-ban megadva	88,7	85,4	86,7
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-3,7	-4,2	-1,2
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-2,5 ^b (-3,1-től -1,9-ig)	-2,9 ^b (-3,5-től -2,3-ig)	N/A ^c
Hármas kezelés metforminnal és szulfonilureával (26 hét)			
	Kanagliflozin + metformin és szulfonilurea		placebo + metformin és szulfonilurea (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA _{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	8,13	8,13	8,12
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-0,85	-1,06	-0,13
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,71 ^b (-0,90-től -0,52-ig)	-0,92 ^b (-1,11-től -0,73-ig)	N/A ^c
HbA _{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Testtömeg			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) ttkg-ban megadva	93,5	93,5	90,8
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-2,1	-2,6	-0,7
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-1,4 ^b (-2,1-től -0,7-ig)	-2,0 ^b (-2,7-től -1,3-ig)	N/A ^c
Inzulinhoz hozzáadott kezelés ^d (18 hét)			
	Kanagliflozin + inzulin		placebo + inzulin (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA _{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	8,33	8,27	8,20

Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-0,63	-0,72	0,01
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,65 ^b (-0,73-től -0,56-ig)	-0,73 ^b (-0,82-től -0,65-ig)	N/A ^c
HbA_{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Testtömeg			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) ttkg-ban megadva	96,9	96,7	97,7
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-1,8	-2,3	0,1
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-1,9 ^b (-2,2-től -1,5-ig)	-2,4 ^b (-2,8-től -2,0-ig)	N/A ^c
Hármas kezelés metforminnal és szitagliptinnel^e (26 hét)			
	Kanagliflozin + metformin és szitagliptin^g (N = 107)	Placebo + metformin és szitagliptin (N = 106)	
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	8,53	8,38	
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-0,91	-0,01	
A placebohoz viszonyított különbség (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,89 ^b (-1,19-től -0,59-ig)		
HbA_{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	32 ^f	12	
Éhomi plazma glükózszint (mg/dl)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	186	180	
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-30	-3	
A placebohoz viszonyított különbség (95%-os CI)	-27 ^b (-40-től -14-ig)		
Testtömeg			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) ttkg-ban megadva	93,8	89,9	
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-3,4	-1,6	
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-1,8 ^b (-2,7-től -0,9-ig)		

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

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

^c Nem értelmezhető.

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

^e 100 mg kanagliflozin 300 mg-ra felitrálva.

^f $p < 0,01$ placeboval összehasonlítva.

^g A kanagliflozin-csoport betegeinek 90,7%-ánál a dózist felitrálták 300 mg-ra.

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

Aktív kontrollos vizsgálatok

A kanagliflozint metforminnal kettős kezelésként adott glimepiriddel és metforminnal és egy szulfonilureával hármas kezelésként adott szitagliptinnel hasonlították össze (5. táblázat). A kanagliflozin 100 mg kettős kezelésként metforminnal a HbA_{1c} hasonló csökkenését eredményezte a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest, illetve a 300 mg-os dózis a HbA_{1c} nagyobb (p < 0,05) csökkenését eredményezte a glimepiridhez képest, így igazolva a non-inferioritást. A kanagliflozin 100 mg-os és a kanagliflozin 300 mg-os dózisaival kezelt betegek kisebb arányban (5,6%, illetve 4,9%) tapasztaltak legalább egy hypoglykaemiás epizódot/eseményt a kezelés 52 hete alatt a glimepiriddel kezelt csoporttal (34,2%) összehasonlítva. Egy, a kanagliflozin 300 mg-os dózissal metforminnal és egy szulfonilureával hármas terápiában adott szitagliptin 100 mg-os dóziséval összehasonlító vizsgálatban a kanagliflozin esetében non-inferioritás igazolódott (p < 0,05) és nagyobb mértékű (p < 0,05) HbA_{1c} csökkenést eredményezett, mint a szitagliptin. A kanagliflozin 300 mg és a szitagliptin 100 mg dózisa mellett a hypoglykaemiás epizódok/események incidenciája 40,7%, illetve 43,2% volt. Mind a glimepiriddel, mind a szitagliptinnel összevetve szignifikáns javulás volt továbbá megfigyelhető a testtömeg és a szisztolés vérnyomás csökkenésében.

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

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

HbA_{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	47,6	35,3
Testtömeg		
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) ttkg-ban megadva	87,6	89,6
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-2,5	0,3
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-2,8 ^d (-3,3-től -2,2-ig)	N/A ^c

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

^b $p < 0,05$.

^c Nem értelmezhető.

^d $p < 0,001$.

A kanagliflozin mint bevezető kombinációs terápia metforminnal

A kanagliflozint bevezető kombinációs terápiaként metforminnal kombinálva értékelték olyan, 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél, akiknél sikertelen volt a diéta és a testmozgás.

A metformin XR-rel kombinált 100 mg kanagliflozin és 300 mg kanagliflozin a HbA_{1c} statisztikailag szignifikánsan nagyobb mértékű javulását eredményezte az önmagában adott, megfelelő kanagliflozin dózisokhoz (100 mg és 300 mg) vagy az önmagában adott metformin XR-hez képest (6. táblázat).

6. táblázat: A kanagliflozinnal, mint metforminnal kombinált bevezető terápiával végzett 26 hetes aktív kontrollos klinikai vizsgálat eredményei*

Hatásossági paraméter	Metformin XR (N = 237)	Kanagliflozin 100 mg (N = 237)	Kanagliflozin 300 mg (N = 238)	Kanagliflozin 100 mg + Metformin XR (N = 237)	Kanagliflozin 300 mg + Metformin XR (N = 237)
HbA_{1c} (%)					
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	8,81	8,78	8,77	8,83	8,90
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-1,30	-1,37	-1,42	-1,77	-1,78
Különbség a 100 mg kanagliflozinhoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI) [†]				-0,40 [‡] (-0,59-től -0,21-ig)	
Különbség a 300 mg kanagliflozinhoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI) [†]					-0,36 [‡] (-0,56-től -0,17-ig)

Különbség a metformin XR-hez képest (korrigált átlag) (95%-os CI) [†]		-0,06 [‡] (-0,26-tól 0,13-ig)	-0,11 [‡] (-0,31-től 0,08-ig)	-0,46 [‡] (-0,66-től -0,27-ig)	-0,48 [‡] (-0,67-től -0,28-ig)
HbA_{1c} < 7% elérő betegek százalékaránya	43	39	43	50 ^{§§}	57 ^{§§}
Testtömeg					
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) ttkg-ban megadva	92,1	90,3	93,0	88,3	91,5
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-2,1	-3,0	-3,9	-3,5	-4,2
Különbség a metformin XR-hez képest (korrigált átlag) (95%-os CI) [†]		-0,9 ^{§§} (-1,6-től -0,2-ig)	-1,8 [§] (-2,6-től -1,1-ig)	-1,4 [‡] (-2,1-től -0,6-ig)	-2,1 [‡] (-2,9-től -1,4-ig)

* Beválasztás szerinti populáció

[†] A kovariánsokra, köztük a kiindulási értékre és a stratifikációs tényezőre korrigált legkisebb négyzetes becslés átlaga

[‡] Korrigált p = 0,001

[§] Korrigált p < 0,01

^{§§} Korrigált p < 0,05

Különleges betegcsoportok

A különleges betegcsoportokkal (idős betegek, 30 ml/perc/1,73 m² – < 50 ml/perc/1,73 m² eGFR-értéket mutató betegek és kardiovaszkuláris betegségben szenvedő, vagy kardiovaszkuláris betegség magas kockázatával élő betegek) végzett három vizsgálatban a betegek aktuális, stabil antidiabetikus kezeléséhez (diéta, monoterápia vagy kombinált terápia) adták hozzá a kanagliflozint.

Idősek

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

Betegek < 60 ml/perc/1,73 m² eGFR-értékkel

Egy, a vizsgálat megkezdésekor 45 ml/perc/1,73 m² – < 60 ml/perc/1,73 m² eGFR-értékkel rendelkező betegek (N = 721) összevont elemzésében a kanagliflozin a HbA_{1c} klinikailag jelentős csökkenését eredményezte a placebohoz képest, ami a kanagliflozin 100 mg-os dóziséval -0,47%, illetve a kanagliflozin 300 mg-os dóziséval -0,52% volt. A kanagliflozin 100 mg-os és 300 mg-os dóziséval kezelt, a vizsgálat megkezdésekor 45 ml/perc/1,73 m² – < 60 ml/perc/1,73 m² eGFR-értékkel rendelkező betegeknél a testtömeg százalékos változásának átlagos javulása a placebohoz képest -1,8%, illetve -2,0% volt.

Egy, a vizsgálat megkezdésekor < 45 ml/perc/1,73 m² eGFR-értékkel rendelkező betegek (N = 348) összevont elemzésében a kanagliflozin a HbA_{1c} kismértékű csökkenését eredményezte a placebohoz

képezt, ami a kanagliflozin 100 mg-os dóziséval -0,23%, illetve a kanagliflozin 300 mg-os dóziséval -0,39% volt.

A vizsgálat megkezdésekor 60 ml/perc/1,73 m² eGFR-értékkel rendelkező betegek többsége inzulin és/vagy egy szulfonilurea-kezelést kapott. A hypoglykaemia várt növekedésével összhangban, amikor kiegészítésként hypoglykaemiával kapcsolatba nem hozható gyógyszert adtak az inzulin és/vagy szulfonilurea mellé, a hypoglykaemiás epizódok/események növekedése akkor volt megfigyelhető, amikor az inzulint és/vagy egy szulfonilureát kanagliflozinnal egészítették ki (lásd 4.8 pont).

Éhomi plazma glükózsztint

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

Posztprandiális glükózsztint

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

Testtömeg

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

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

Vérnyomás

A placebokontrollos vizsgálatokban a 100 mg és 300 mg kanagliflozin-kezelés sorrendben a szisztolés vérnyomás átlagosan -3,9 Hgmm-es és -5,3 Hgmm-es csökkenését eredményezte a placebóhoz képest (-0,1 Hgmm), és kisebb hatása volt a diasztolés vérnyomásra, az átlagos változás a 100 mg és a 300 mg kanagliflozin esetén sorrendben -2,1 Hgmm és -2,5 Hgmm volt, a placebóhoz képest (-0,3 Hgmm). A szívverésszámban nem volt figyelemre méltó változás.

Betegek, akiknél a kiindulási $HbA_{1c} > 10\% - \leq 12\%$

A kanagliflozin-monoterápiával egy olyan betegekkel végzett alvizsgálatban, akiknél a kiindulási $HbA_{1c} > 10\% - \leq 12\%$ volt, a vizsgálat megkezdésétől a HbA_{1c} sorrendben (nem placebóra korrigált) -2,13%-os és -2,56%-os csökkenését eredményezte a 100 mg és a 300 mg kanagliflozin esetén.

Cardiovascularis eredmények a CANVAS Programban

A CANVAS Programban értékelték (a CANVAS- és a CANVAS-R-vizsgálat integrált analízise) a kanagliflozin hatását a cardiovascularis eseményekre olyan 2-es típusú diabetesben szenvedő felnőtteknél, akiknek igazolt cardiovascularis betegségük volt, vagy akiknél a cardiovascularis betegségek kockázata állt fenn (két vagy több cardiovascularis kockázati tényező). Ezek multicentrikus, multinacionális, randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportú vizsgálatok voltak, hasonló beválogatási és kizárási kritériumok és betegpopulációk mellett. A CANVAS Program összehasonlította a definíció szerint cardiovascularis eredetű halálozás, a nem végzetes myocardialis infarctus és a nem végzetes stroke összességéből álló jelentős cardiovascularis nemkívánatos esemény (Major Adverse Cardiovascular Event – MACE) előfordulásának a kockázatát a diabetes és az atheroscleroticus eredetű cardiovascularis betegség miatt hagyományos háttérkezelés mellé adott kanagliflozin és a placebo esetén.

A CANVAS-vizsgálatban a betegeket random módon, 1:1:1 arányban 100 mg kanagliflozinra, 300 mg kanagliflozinra, vagy ezeknek megfelelő placebóra állították be. A CANVAS-R vizsgálatban a betegeket random módon, 1:1 arányban 100 mg kanagliflozinra vagy ennek megfelelő placebóra állították be, és 13 hét után (a tolerabilitás és a glykaemiás szükségletek alapján) megengedett volt a 300 mg-ra történő emelés. Az egyidejűleg adott antidiabetikus és atherosclerosis elleni kezeléseket ezen betegségek hagyományos kezelésének megfelelően módosítani lehetett.

Összesen 10 134 beteget kezeltek (4327-et a CANVAS, és 5807-et a CANVAS-R-vizsgálatban; összesen 4344-et randomizáltak placebóra, és 5790-et kanagliflozinra), és az átlagos expozíciós időtartam 149 hét volt (223 hét volt a CANVAS-, és 94 hét volt a CANVAS-R-vizsgálatban). A vitális státuszt a vizsgálatok betegeinek 99,6%-ánál regisztrálták. Az átlagéletkor 63 év volt, és 64%-uk volt férfi. A betegek 66%-ának anamnézisében szerepelt igazolt cardiovascularis betegség, 56%-ának az anamnézisében szerepelt coronaria betegség, 19%-nál cerebrovascularis kórkép, és 21%-nál perifériás érbetegség, 14%-ának a kórelőzményében volt szívelégtelenség.

A vizsgálat megkezdésekor az átlagos HbA_{1c} 8,2% volt, és a diabetes fennállásának átlagos időtartama 13,5 év volt.

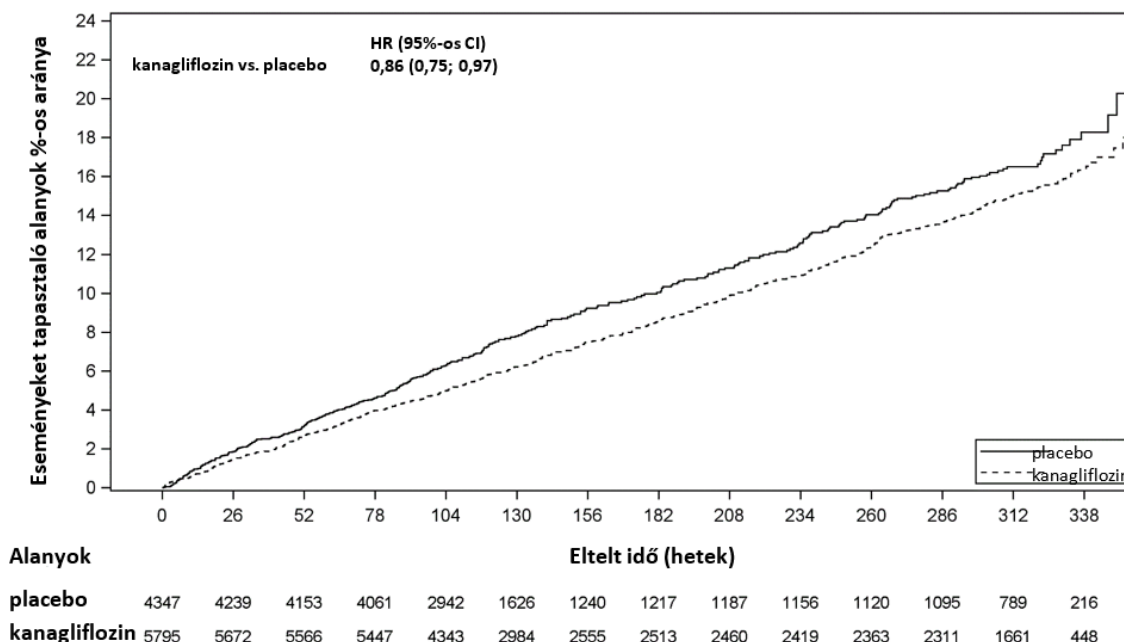
A vizsgálatba való belépéskor a betegeknek > 30 ml/perc/ $1,73$ m² eGFR-értékkel kellett rendelkezniük. A vizsgálat megkezdésekor a betegek 80%-ának normál volt a vesefunkciója vagy enyhe vesekárosodásban szenvedtek, és a betegek 20%-a szenvedett közepesen súlyos vesekárosodásban (átlagos eGFR 77 ml/perc/ $1,73$ m²). A vizsgálat megkezdésekor a betegeket egy vagy több antidiabetikummal kezelték, köztük metforminnal (77%), inzulinnal (50%) és szulfonilureával (43%).

A CANVAS Program elsődleges végpontja egy jelentős cardiovascularis nemkívánatos esemény első megjelenéséig eltelt idő volt. Egy szekvenciális kondicionális hipotézis-vizsgálaton belül másodlagos végpont volt az összmortalitás és a cardiovascularis mortalitás.

Az összesített kanagliflozin-csoportokban (a 100 mg kanagliflozin, a 300 mg kanagliflozin és a 100 mg-ról 300 mg-ra megemelt kanagliflozin összesített analízise) lévő betegeknél alacsonyabb volt a jelentős cardiovascularis nemkívánatos események aránya: (2,69 beteg 100 betegévenként), mint a placebo esetén (3,15 beteg 100 betegévenként), az összesített analízis relatív házárda (HR): 0,86; 95%-os CI (0,75-től 0,97-ig).

A jelentős cardiovascularis nemkívánatos esemény első megjelenésének alább bemutatott Kaplan–Meier-féle pontdiagramja alapján a jelentős cardiovascularis nemkívánatos esemény csökkenését a kanagliflozin-csoportban már a 26. héten megfigyelték, ami a vizsgálat hátralévő részében mindvégig fennmaradt (lásd 1. ábra).

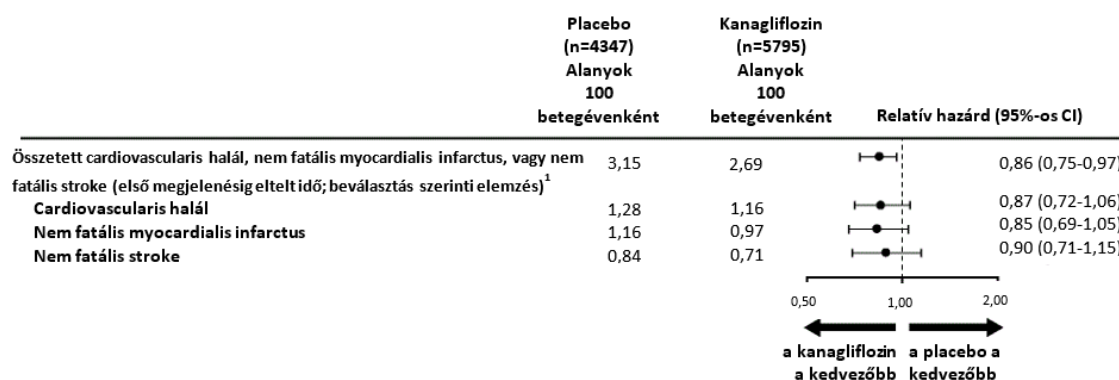
1. ábra: A MACE első megjelenéséig eltelt idő



2011 betegnél volt az eGFR 30 – < 60 ml/perc/1,73 m². A 30 –< 60 ml/perc/1,73 m², a 30 –< 45 ml/perc/1,73 m² és a 45 to < 60 ml/perc/1,73 m² alcsoportokban a MACE eredmények konzisztensek voltak az összes eredménnyel.

Minden egyes MACE komponens pozitívan járult hozzá az összes összetevőhöz, amint azt a 2. ábra mutatja. A 100 mg és 300 mg kanagliflozin dózisokra vonatkozó eredmények konzisztensek voltak a kombinált dóziscsoportok eredményeivel.

2. ábra: Az elsődleges összetett végpontra és annak összetevőire gyakorolt terápiás hatás



¹ A szuperioritásra vonatkozó p-érték (2-oldalas) = 0,0158.

Összmortalitás a CANVAS Programban

A kombinált kanagliflozin-csoportban az összmortalitás placebohoz viszonyított relatív hazardja 0,87 volt, a 95%-os CI (0,74-tól 1,01-ig).

Hospitalizációt igénylő szívelégtelenség a CANVAS Programban

A kanagliflozin a placebohoz képest csökkentette a hospitalizációt igénylő szívelégtelenség kockázatát (HR: 0,67; 95%-os CI [0,52-től 0,87-ig]).

Renalis végpontok a CANVAS Programban

Az első igazolt nephropathia eseményig (szérumkreatinin megduplázódása, vese-helyettesítő terápia szükségessége, és vesehalál) eltelt idő relatív házárda 0,53 (95%-os CI: 0,33-tól 0,84-ig) a kanagliflozinnál 0,15 esemény 100 betegévenként, szemben a placebo 0,28 eseményével 100 betegévenként. Továbbá, a normo- vagy microalbuminuriás betegeknek a kanagliflozin csökkentette az albuminuria progresszióját 25,8%-kal szemben a placebo 29,2%-ával (HR: 0,73; 95%-os CI: 0,67-től 0,79-ig).

Renalis kimenetel a CREDENCE-vizsgálatban

A 100 mg kanagliflozin renalis eseményekre gyakorolt hatását olyan 2-es típusú diabetesben és diabeteses vesebetegségben (*diabetic kidney disease* – DKD) szenvedő felnőtteknél értékelték a *Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation* (CREDENCE) vizsgálatban, akiknél a becsült glomerulusfiltrációs ráta (eGFR) 30 – < 90 ml/perc/1,73 m² volt, és albuminuriájuk volt (kreatinin > 300 – 5000 mg/g). Ez egy multicentrikus, multinacionális, randomizált, kettős vak, eseményvezérelt, placebokontrollos, párhuzamos csoportú vizsgálat volt. A CREDENCE-vizsgálat a diabeteses vesebetegség hagyományos háttérkezelése, köztük az angiotenzin konvertáló enzim-inhibitorok (ACEi-ok) vagy az angiotenzin-receptor-blokkoló (ARB) mellett adott 100 mg kanagliflozin és a placebo között hasonlította össze a végstádiumú vesebetegség, a szérumkreatinin-szint megduplázódása és a renalis vagy cardiovascularis eredetű halálozás kompozit végpontok által definiált diabeteses vesebetegség kockázatát. A 300 mg kanagliflozint ebben a vizsgálatban nem vizsgálták.

A CREDENCE-vizsgálatban a betegeket random módon sorolták 1:1 arányban 100 mg kanagliflozinra vagy placebo-ra, és stratifikálták a szűrővizsgálat alkalmával kapott eGFR alapján, a következők szerint: 30 – < 45, 45 – < 60, 60 – < 90 ml/perc/1,73 m². A 100 mg kanagliflozin-kezelést a dialízis elkezdéséig vagy a vesetranszplantáció eseményig folytatták a betegeknek.

Összesen 4397 beteget kezeltek, és az átlagos expozíció 115 hét volt. Az átlagéletkor 63 év volt, és 66%-uk volt férfi.

A kiindulási átlagos HbA_{1c} 8,3% volt, és a kiindulási átlagos vizelet albumin/kreatinin 927 mg/g volt. A kiinduláskor a leggyakrabban alkalmazott antihyperglykaemiás szerek az inzulin (65,5%), a biguanidok (57,8%) és a szulfonilureák voltak (28,8%). A randomizációkor majdnem az összes beteg (99,9%) ACE-inhibitor- vagy ARB-kezelésben részesült. A kiinduláskor az alanyok megközelítőleg 92%-a állt cardiovascularis kezelés alatt (az ACE-gátlón/ARB-ken kívül), és körülbelül 60%-a szedett egy antithromboticus szert (beleértve az acetilszalicilsavat is), és 69%-uk szttatinokat.

A kiindulási átlagos eGFR 56,2 ml/perc/1,73 m² volt, és a populáció megközelítőleg 60%-ánál volt a kiindulási eGFR < 60 ml/perc/1,73 m². A korábban cardiovascularis megbetegedésben szenvedő alanyok aránya 50,4% volt, és 14,8%-uk kórelőzményében szerepelt szívelégtelenség.

A CREDENCE-vizsgálatban az elsődleges összetett végpont a végstádiumú vesebetegség első megjelenéséig eltelt idő (meghatározása szerint az eGFR < 15 ml/perc/1,73 m², a krónikus dialízis elkezdése vagy a vesetranszplantáció), a szérumkreatinin-szint megduplázódása és a renalis vagy cardiovascularis eredetű halálozás volt.

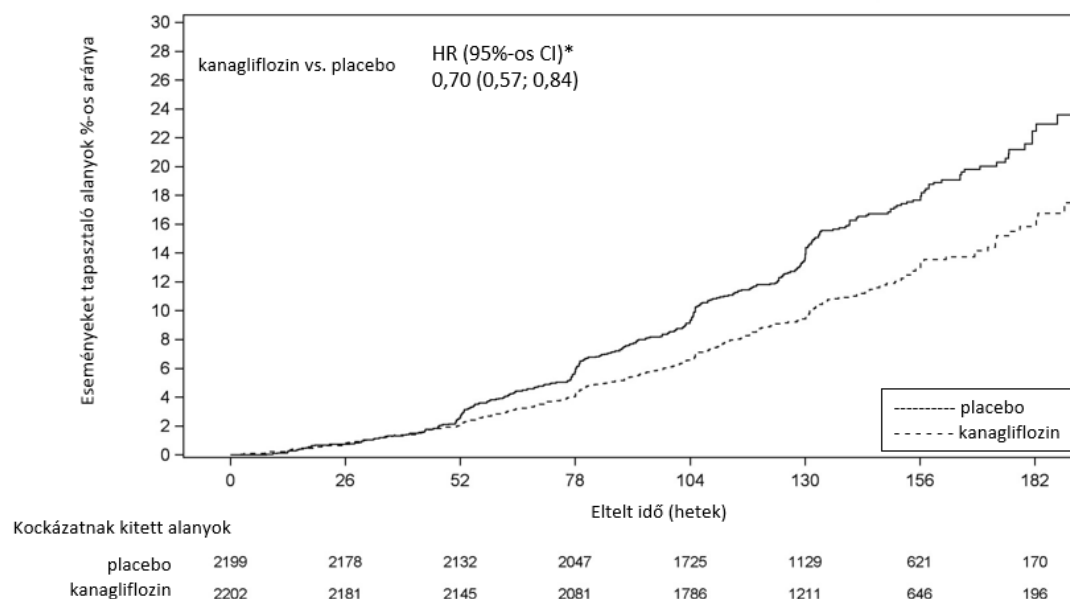
A 100 mg kanagliflozin szignifikánsan csökkentette a végstádiumú vesebetegség, a szérumkreatinin-szint megduplázódása és a renalis vagy cardiovascularis eredetű halálozás elsődleges összetett végpont első megjelenésének a kockázatát [$p < 0,0001$; HR: 0,70; 95%-os CI: 0,57, 0,84] (lásd 4. ábra). A

terápiás hatás konzisztens volt az alcsoportok között, beleértve mindhárom eGFR stratumot, valamint azokat az alanyokat is, akiknek a kórelőzményében cardiovascularis megbetegedés szerepelt, és azokat is, akiknél nem.

Az elsődleges összetett végpont első megjelenéséig eltelt idő alább bemutatott Kaplan–Meier-féle pontdiagramja alapján a 100 mg kanagliflozin melletti terápiás hatás nyilvánvaló volt az 52. héttől kezdve, és ez a vizsgálat végéig fennmaradt (lásd 3. ábra).

A 100 mg kanagliflozin szignifikánsan csökkentette a cardiovascularis másodlagos végpontok kockázatát, amint azt a 4. ábra mutatja.

3. ábra: CREDENCE: Az elsődleges összetett végpont első megjelenéséig eltelt idő



* Az elsődleges végpont 95%-os RCI-a (*Repeated Confidence Interval* – ismételt konfidenciaintervallum) esetén a családdal kapcsolatos I-es típusú hibaarányt 0,05-os 2-oldalas szignifikanciaszint mellett kontrollálták.

4. ábra: Terápiás hatás az elsődleges összetett végpont és összetevői, valamint a másodlagos végpontok esetén

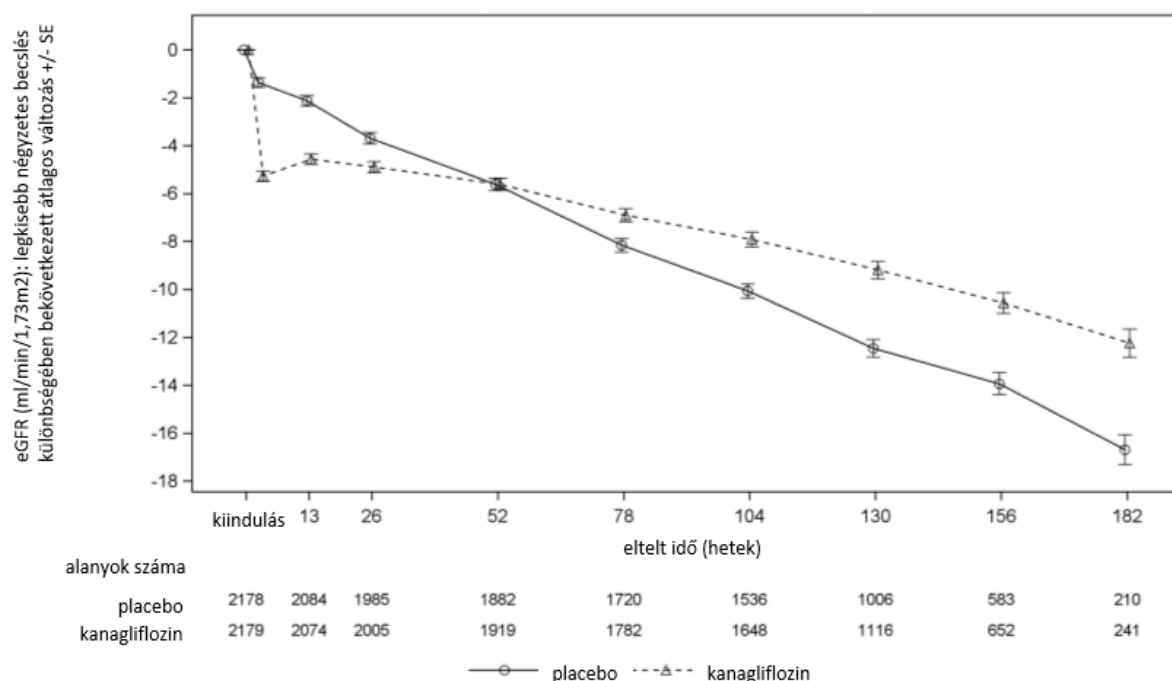
Végpont	placebo		kanagliflozin		Relatív hazard	(95%-os CI)	P érték
	n/N (%)	Esemény ráta per 100 betegév	n/N (%)	Esemény ráta per 100 betegév			
Elsődleges összetett végpont	340/2199 (15,5)	6,12	245/2202 (11,1)	4,32		0,70 (0,57; 0,84)*	<0,0001
ESKD	165/2199 (7,5)	2,94	116/2202 (5,3)	2,04		0,68 (0,54; 0,86)	0,0015
Szérum kreatinin duplázódása	188/2199 (8,5)	3,38	118/2202 (5,4)	2,07		0,60 (0,48; 0,76)	<0,0001
Renalis eredetű halálozás	5/2199 (0,2)	0,09	2/2202 (0,1)	0,03		-	-
CV eredetű halálozás*	140/2199 (6,4)	2,44	110/2202 (5,0)	1,90		0,78 (0,61; 1,00)	NS
CV eredetű halálozás/HHF kompozit	253/2199 (11,5)	4,54	179/2202 (8,1)	3,15		0,69 (0,57; 0,83)	0,0001
CV eredetű halálozás, nem végzetes MI és nem végzetes sztróke	269/2199 (12,2)	4,87	217/2202 (9,9)	3,87		0,80 (0,67; 0,95)	0,0121
HHF	141/2199 (6,4)	2,53	89/2202 (4,0)	1,57		0,61 (0,47; 0,80)	0,0003
A szérum kreatinin duplázódása, ESKD és a renalis eredetű halálozás kompozitja	224/2199 (10,2)	4,04	153/2202 (6,9)	2,70		0,66 (0,53; 0,81)	<0,0001
CV eredetű halálozás*	140/2199 (6,4)	2,44	110/2202 (5,0)	1,90		0,78 (0,61; 1,00)	NS
Összmortalitás	201/2199 (9,1)	3,50	168/2202 (7,6)	2,90		0,83 (0,68; 1,02)	NS
CV eredetű halálozás, nem végzetes MI és nem végzetes sztróke, HHF és hospitalizáció instabil angina végett kompozitja	361/2199 (16,4)	6,69	273/2202 (12,4)	4,94		0,74 (0,63; 0,86)	NS

CI: konfidenciaintervallum; ESKD: végstádiumú vesebetegség; CV: cardiovascularis; NS: nem szignifikáns; HHF: szívelégtelenség miatti hospitalizáció; MI: myocardialis infarctus.

* Az elsődleges végpont 95%-os RCI-a (*Repeated Confidence Interval* – ismételt konfidenciaintervallum) esetén a családdal kapcsolatos I-es típusú hibaarányt 0,05-os 2-oldalas szignifikanciaszint mellett kontrollálták.
 Az elsődleges és másodlagos hatásossági végpontok tesztelését 2-oldalas, sorrendben 0,022 és 0,038-es alfa szinttel végezték.
 † A cardiovascularis eredetű halálozás az elsődleges összetett végpont egy összetevője és egy másodlagos végpont, ami átesett a formális hipotézis-vizsgálaton.

Amint azt az 5. ábra mutatja, a placebóval kezelt betegeknek az eGFR az idő múlásával egy progresszív, lineáris csökkenést mutatott. Ezzel szemben a kanagliflozin-csoport egy akut csökkenést mutatott a 3. héten, amit idővel egy gyengülő csökkenés követett. Az 52. hét után az eGFR legkisebb négyzetek átlagában bekövetkező csökkenés kisebb volt a kanagliflozin-csoportban, mint a placebo csoportban, és a terápiás hatás a kezelés végéig fennmaradt.

5. ábra: A kiindulási eGFR legkisebb négyzetes becslés különbségében idővel bekövetkezett átlagos változás (kezelés közbeni analízishalmaz)



A CREDENCE-vizsgálatban a vesékkel összefüggő nemkívánatos események előfordulási gyakoriságának aránya alacsonyabb volt a 100 mg kanagliflozin-csoportban, mint a placebo csoportban (sorrendben 5,71 és 7,91 100 betegévenként a 100 mg kanagliflozin, illetve a placebo esetén).

Gyermekek és serdülők

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

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

Felszívódás

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

Eloszlás

Egészséges alanyoknál a kanagliflozin átlagos eloszlási térfogata dinamikus egyensúlyi állapotban egyszeri intravénás infúziót követően 83,5 liter volt, ami kiterjedt szöveti eloszlásra utal. A kanagliflozin erőteljesen kötődik a plazmafehérjékhez (99%), legfőképpen az albuminhoz. A fehérjekötődés független a kanagliflozin plazmakoncentrációjától. A plazmafehérjéhez való kötődés nem módosul jelentősen vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Biotranszformáció

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

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

Elimináció

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

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

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

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

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

A kanagliflozin C_{max}-értéke az enyhe (13%), közepesen súlyos fokú (29%) és súlyos (29%) vesekárosodásban szenvedő alanyok esetén mérsékelten, a hemodializált alanyok esetében azonban nem emelkedett. Egészséges alanyokkal összevetve a kanagliflozin AUC-értéke enyhe (17%), közepesen súlyos fokú (63%) és súlyos (50%) vesekárosodásban szenvedő alanyok esetén emelkedett, és hasonló volt az ESKD alanyoknál és az egészséges alanyoknál.

A hemodialízis elhanyagolható mértékben távolította el a kanagliflozint.

Májkárosodás

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

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

Idősek

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

Gyermekek és serdülők

A kanagliflozin farmakokinetikáját és farmakodinámiáját egy gyermekgyógyászati I. fázisú vizsgálat vizsgálta 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, ≥ 10 és < 18 éves kor közötti gyermekeknél és serdülőknél. A megfigyelt farmakokinetikai és farmakodinámiás válaszok megegyezők voltak a felnőtt alanyoknál tapasztaltakkal.

Egyéb különleges betegcsoportok

Farmakogenetika

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

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

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

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

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

A felnőtt patkányoknál megfigyelt hatásokkal összevetve fiatal patkányoknál a születés 21. napjától a 90. napig alkalmazott kanagliflozinnal végzett vizsgálat nem mutatott megnövekedett érzékenységet. Mindamelllett a megfigyelhető hatással még nem rendelkező szintnél (No Observable Effect Level; NOEL) a vesemedence dilatációját figyelték meg a 100 mg-os és 300 mg-os dózisok klinikai expozícióinak 2,4-szeres, illetve 0,5-szeres expozíciói mellett, és nem fejlődtek teljesen vissza a kb. 1 hónapos gyógyulási periódus alatt. A fiatal patkányoknál észlelt maradandó renális leletek nagy valószínűséggel a fejlődő patkányvese kanagliflozin miatt megnövekedett vizeletmennyiség kezelésének csökkent képességének tulajdonítható, mivel a patkányvese funkcionális kifejlődése 6 hetes korig tart.

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

laktóz

mikrokristályos cellulóz

hidroxipropilcellulóz

kroszkarmellóz-nátrium

magnézium-sztearát

Filmbevonat

Invokana 100 mg filmdoboz

poli(vinil-alkohol)

titán-dioxid (E171)

makrogol 3350

talkum

sárga vas-oxid (E172)

Invokana 300 mg filmdoboz

poli(vinil-alkohol)

titán-dioxid (E171)

makrogol 3350

talkum

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Polivinil klorid/Aluminium (PVC/Al) adagonként perforált buboréksomagolás.

Kiszerelési egységek: 10×1, 30×1, 90×1 és 100×1 db filmtabletta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Invokana 100 mg filmtabletta
EU/1/13/884/001 (10 filmtabletta)
EU/1/13/884/002 (30 filmtabletta)
EU/1/13/884/003 (90 filmtabletta)
EU/1/13/884/004 (100 filmtabletta)

Invokana 300 mg filmtabletta
EU/1/13/884/005 (10 filmtabletta)
EU/1/13/884/006 (30 filmtabletta)
EU/1/13/884/007 (90 filmtabletta)
EU/1/13/884/008 (100 filmtabletta)

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. november 15.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. július 26.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

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

- **Kockázatkezelési terv**

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTON DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Invokana 100 mg filmtabletta
Invokana 300 mg filmtabletta
kanagliflozin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg kanagliflozinnek megfelelő kanagliflozin-hemihidrát filmtablettánként.
300 mg kanagliflozinnek megfelelő kanagliflozin-hemihidrát filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz.
További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

filmtabletta
10×1 filmtabletta
30×1 filmtabletta
90×1 filmtabletta
100×1 filmtabletta

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI Tétel SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

invokana 100 mg
invokana 300 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítóval 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS (PERFORÁLT)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Invokana 100 mg filmdoboz

Invokana 300 mg filmdoboz

kanagliflozin

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Invokana 100 mg filmtabletta

Invokana 300 mg filmtabletta

kanagliflozin

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

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

A betegtájékoztató tartalma:

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

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

Az Invokana a kanagliflozin nevű hatóanyagot tartalmazza, amely a szájon át szedhető „vércukorszint-csökkentő gyógyszerek” csoportjába tartozik.

Az Invokana-t:

- 2-es típusú cukorbetegségben (diabétesz) szenvedő felnőttek kezelésére alkalmazzák.

Ez a gyógyszer úgy hat, hogy növeli a vizelettel az Ön szervezetéből kiürülő cukor mennyiségét. Ezzel csökken az Ön vérében a cukor mennyisége és segíthet megelőzni a szívbetegséget a 2-es típusú diabétesz mellitusban (T2DM) szenvedő betegeknek. Ezenkívül egy vércukorszint-csökkentő mechanizmuson keresztül segít lelassítani a T2DM-es betegek vesefunkciójának romlását.

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

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

Mi a 2-es típusú cukorbetegség?

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

2. Tudnivalók az Invokana szedése előtt

Ne szedje az Invokana-t:

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

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

- arról, hogy mit tehet Ön a kiszáradás megelőzése érdekében (a kiszáradás jeleit lásd a 4. pontban).
- ha 1-es típusú cukorbetegsége van (a szervezete egyáltalán nem termel inzulint), mert az Invokana-t nem szabad alkalmazni ilyen állapot kezelésére.
- ha gyors fogyást, hányingert vagy hányást, hasi fájdalmat, túlzott szomjúságot, gyors és mély légzést, zavartságot, szokatlan álmoságot vagy fáradtságot észlel, édeskés szagúvá vált a lehelete, édes vagy fémes ízt érez a szájában, vagy megváltozik a vizelete vagy a verejtéke szaga, azonnal beszéljen egy orvossal, vagy menjen a legközelebbi kórházba. Ezek a tünetek a „diabéteszes ketoacidózis” jelei lehetnek, egy olyan ritka, de súlyos, néha életveszélyes problémáé, ami a cukorbetegségben, a vizeletében vagy a vérében található „ketontestek” emelkedett szintje következtében alakulhat ki, amit vizsgálatokkal lehet kimutatni. A diabéteszes ketoacidózis kialakulásának a kockázata magasabb lehet tartós éhezés, túlzott alkoholfogyasztás, kiszáradás, az inzulin adagjának hirtelen csökkentése vagy egy nagyobb műtét vagy súlyos betegség miatti magasabb inzulinszükséglet következtében.
- ha nagyobb műtét vagy hosszan tartó koplalást igénylő beavatkozás előtt áll, kérdezze meg kezelőorvosát, hogy abba kell-e hagynia az Invokana szedését, és ha igen, mikor kezdje el újra szedni.
- ha diabéteszes ketoacidózisa van (a cukorbetegség egyik szövődménye, amit magas vércukorszint, gyors testsúlycsökkenés, hányinger vagy hányás jellemez). Az Invokana-t nem szabad alkalmazni ilyen állapot kezelésére.
- ha súlyos vesebetegsége van vagy művesekezelés alatt áll.
- ha súlyos májbetegsége van.
- ha korábban már volt súlyos szívbetegsége vagy sztrókja.
- ha vérnyomáscsökkentő gyógyszereket szed vagy korábban volt már alacsony vérnyomása (hipotenzió). További információ az „Egyéb gyógyszerek és az Invokana” pontban található.
- ha Önnek alsó végtagi amputációja volt.
- fontos, hogy rendszeresen ellenőrizze a lábait és kövesse az Önt kezelő egészségügyi szakember lábápolásra és megfelelő hidratálásra vonatkozóan adott további tanácsait. Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha sebeket vagy elszíneződést észlel, vagy ha érzékenységet tapasztal vagy fáj a lába. Egyes vizsgálatok azt jelzik, hogy a kanagliflozin-szedés hozzájárulhatott az alsó végtagi amputáció (elsősorban nagylábujj vagy lábközépcsont-szintű amputáció) kockázatához.
- azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a nemi szerveken vagy a nemi szervek és a végbélnyílás közötti területen fájdalmat, érzékenységet, bőrpírt vagy duzzanatot tapasztal, láz vagy rossz általános közérzet mellett. Ezek a tünetek egy ritka, de súlyos vagy akár életveszélyes fertőzés jelei is lehetnek, amelynek a gát nektrotizáló faszciitise vagy Fournier-gangrénája a neve, és amely elpusztítja a bőr alatti szöveteket. A Fournier-gangrénára azonnali kezelést igényel.
- ha gombás nemi fertőzés jeleit tapasztalja, mint például irritáció, viszketés, szokatlan folyás vagy szag.
- ha lázzal járó, súlyos vese- vagy húgyúti fertőzése van. Kezelőorvosa arra kérheti Önt, hogy hagyja abba az Invokana szedését, amíg meg nem gyógyul.

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

Veseműködés

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

Glükóz a vizeletben

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

Gyermekek és serdülők

Az Invokana alkalmazása 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők számára nem ajánlott.

Egyéb gyógyszerek és az Invokana

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

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- a cukorbetegség kezelésére szolgáló egyéb gyógyszerek – akár inzulint vagy egy szulfonilureát (mint például glimepirid vagy glipizid) – lehet, hogy kezelőorvosa csökkenteni akarja az Ön adagját, hogy megelőzze a vércukorszint túl alacsonnyá válását (hipoglikémia);
- vérnyomás csökkentésére alkalmazott gyógyszerek (vérnyomáscsökkentők) beleértve a vizelethajtó gyógyszereket (a szervezetben felhalmozódott túlzott folyadékmennyiség csökkentésére alkalmazzák, vízhajtóként is ismertek) mivel ezek a gyógyszerek csökkenthetik a vérnyomását úgy, hogy eltávolítják a szervezet felesleges víztartalmát. A túl sok vízvesztés lehetséges jeleinek felsorolása a 4. pontban található.
- közönséges orbáncfű (depresszió kezelésére szolgáló gyógynövény);
- görcsrohamok kezelésére alkalmazott gyógyszerek (karbamazepin, fenitoin vagy fenobarbitál);
- bipoláris zavar kezelésére alkalmazott gyógyszer (lítium);
- HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszer (efavirenz vagy ritonavir);
- tuberkulózis kezelésére alkalmazott antibiotikum (rifampicin);
- a vér koleszterinszintjének csökkentésére alkalmazott gyógyszer (kolesztiramin). Lásd 3. „Hogyan kell szedni ezt a gyógyszert” pontot;
- bizonyos szívbetegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek (digoxin vagy digitoxin). Szükség lehet a vér digoxin vagy digitoxin szintjének ellenőrzésére, ha Invokana-t szed.
- vérhígító gyógyszer (dabigatrán; csökkenti a vérrögképződés kockázatát).

Terhesség és szoptatás

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

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

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

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

Az Invokana laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Az Invokana nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Invokana-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogy hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Hogyan kell szednie?

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

A gyógyszer szedése

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

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

Diéta és testmozgás

A cukorbetegsége kézben tartása érdekében továbbra is követnie kell kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember tanácsait a diétára és testmozgásra vonatkozóan. Különösen fontos, hogy ha diabéteszes testtömegcsökkentő étrendet tart, azt továbbra is tartsa be, amíg ezt a gyógyszert szedi.

Ha az előírtnál több Invokana-t vett be

Ha az előírtnál több gyógyszert vett be, azonnal beszéljen egy orvossal vagy menjen a legközelebbi kórházba.

Ha elfelejtette bevenni az Invokana-t

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

Ha idő előtt abbahagyja az Invokana szedését

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

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

Hagyja abba az Invokana szedését és azonnal beszéljen kezelőorvosával, vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát, ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét észleli:

Súlyos allergiás reakció (ritka, 1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

A súlyos allergiás reakció lehetséges jelei között előfordulhat:

- az arc, az ajkak, a száj, a nyelv vagy a torok duzzanata, ami légzési vagy nyelési nehézségekhez vezethet).

Diabéteszes ketoacidózis (ritka, 1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

Ezek a diabéteszes ketoacidózis jelei (lásd még 2. pont):

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

Ez a vércukorszinttől függetlenül is kialakulhat. A diabéteszes ketoacidózis gyakrabban fordulhat elő, mivel a veseműködés romlik. A kezelőorvos dönthet úgy, hogy átmenetileg vagy végleg leállítja az Invokana-kezelést.

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

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

A kiszáradás lehetséges jelei a következők:

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

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

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

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

Az alacsony vércukorszint lehetséges jelei a következők:

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

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

Húgyúti fertőzések (gyakori, 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- a húgyutak súlyos fertőzésének tünetei például:
 - láz és/vagy hidegrázás;
 - égő érzés vizeletürítés közben;
 - háti vagy vesetáji fájdalom.

Bár nem gyakori, de ha vért lát a vizeletében azonnal mondja el kezelőorvosának.

Egyéb mellékhatások:**Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet)**

- a hüvely gombás fertőzése.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

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

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- bőrkkiütés vagy bőrvörösség – ez lehet viszkető, és ide tartoznak a kiemelkedő dudorok, váladékozás vagy hólyagok;
- csalánkiütés;
- vérvizsgálatok a veseműködés változásait (emelkedett kreatinin vagy húgysav) vagy emelkedett káliumszintet mutathatnak;
- vérvizsgálatok a vér foszfát szintjének emelkedését mutathatják;
- csonttörés;
- veseelégtelenség (elsősorban az szervezetéből történő, túl nagy mennyiségű folyadék elvesztése következtében);
- alsó végtagi amputációk (elsősorban nagylábujj), különösen abban az esetben, ha Önnél nagy a szívbetegség kockázata;
- fitymaszűkület – nehéz hátrahúzni a hímvessző hegye körül lévő előbort;
- bőrreakciók a napfény hatására.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- a gát nekrotizáló faszciitise vagy Fournier-gangréna, amely a nemi szervek vagy a nemi szervek és a végbélnyílás közötti terület súlyos lágyrészfertőzése.

Mellékhatások bejelentése

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

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

5. Hogyan kell az Invokana-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

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

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Invokana?

- A készítmény hatóanyaga a kanagliflozin.
- 100 mg vagy 300 mg kanagliflozinnak megfelelő kanagliflozin-hemihidrátot tartalmaz filmtablettaként.
- Egyéb összetevők:
 - tablettamag: laktóz (lásd 2. pont, „Az Invokana laktózt tartalmaz”), mikrokristályos cellulóz, hidroxipropilcellulóz, kroszkarmellóz-nátrium és magnézium-sztearát.
 - filmbevonat: poli(vinil-alkohol), titán-dioxid (E171), makrogol 3350 és talkum. A 100 mg-os filmtabletta tartalmaz továbbá sárga vas-oxidot (E172).

Milyen az Invokana külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

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

Az Invokana adagonkénti perforált PVC/alumínium buboréksomagolásban kapható. Dobozonként 10 × 1, 30 × 1, 90 × 1 vagy 100 × 1 db filmtabletta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőéhez:

België/Belgique/Belgien
Menarini Benelux NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 721 4545
medical@menarini.be

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

“Берлин-Хеми/А. Менарини България”
ЕООД
тел.: +359 2 454 0950
bcsafia@berlin-chemie.com

Česká republika

Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika
s.r.o.
Tel: +420 267 199 333
office@berlin-chemie.cz

Danmark

Berlin-Chemie AG
Tlf: +45 78 71 31 21

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13
info@menarini.gr

España

Laboratorios Menarini, S.A.
Tel: +34 93 462 88 00
info@menarini.es

France

MENARINI France
Tél: +33 (0)1 45 60 77 20
im@menarini.fr

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

A. Menarini Pharmaceuticals Ireland Ltd
Tel: +353 1 284 6744
medinfo@menarini.ie

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Luxembourg/Luxemburg

Menarini Benelux NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 721 4545
medical@menarini.be

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Menarini Benelux NV/SA
Tel: +32 (0)2 721 4545
medical@menarini.be

Norge

Berlin-Chemie AG
Tlf: +45 78 71 31 21

Österreich

A. Menarini Pharma GmbH
Tel: +43 1 879 95 85-0
office@menarini.at

Polska

Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 566 21 00
biuro@berlin-chemie.com

Portugal

A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A.
Tel: +351 210 935 500
menporfarma@menarini.pt

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 544 30 730
slovakia@berlin-chemie.com

Italia

Laboratori Guidotti S.p.A.
Tel: +39 050 971011
contatti@labguidotti.it

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13
info@menarini.gr

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Suomi/Finland

Berlin-Chemie/A. Menarini Suomi Oy
Puh/Tel: +358 403 000 760
fi@berlin-chemie.com

Sverige

Berlin-Chemie AG
Tfn: +45 78 71 31 21

United Kingdom (Northern Ireland)

A. Menarini Farmaceutica Internazionale S.R.L.
Tel: +44 (0)1628 856400
menarini@medinformation.co.uk

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

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