

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Invokana 100 mg pilloli miksijin b'rita

Invokana 300 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Invokana 100 mg pilloli miksijin b'rita

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

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull pillola fiha 39.2 mg lactose.

Invokana 300 mg pilloli miksijin b'rita

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

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull pillola fiha 117.78 mg lactose.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Invokana 100 mg pilloli miksijin b'rita

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

Invokana 300 mg pilloli miksijin b'rita

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Invokana huwa indikat għat-trattament ta' adulti b'dijabete tat-tip 2 li mhijiex ikkontrollata b'mod suffiċjenti biex jiżdied mad-dieta u mal-eżerċizzju:

- bħala monoterapija meta metformin jitqies li mhuwiex xieraq minħabba intolleranza jew kontraindikazzjonijiet
- flimkien ma' prodotti mediċinali oħra għat-trattament tad-dijabete.

Għar-riżultati tal-istudji dwar kombinazzjonijiet ta' terapiji, effetti fuq il-kontroll glicemiku, avvenimenti kardjovaskulari u renali, u l-popolazzjonijiet studjati, ara sezzjonijiet 4.4, 4.5, u 5.1.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Požoloġija

Id-doża tal-bidu rrakkomandata ta' canagliflozin hija 100 mg darba kuljum. F'pazjenti li jkunu qed jittolleraw canagliflozin 100 mg darba kuljum li għandhom rata stmata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli (eGFR) ≥ 60 mL/min/1.73 m² jew CrCl ≥ 60 mL/min u għandhom bżonn kontroll glicemiku iktar strett, id-doża tista' tiżdied għal 300 mg darba kuljum (ara sezzjoni 4.4). Għal rakkomandazzjonijiet dwar aġġustamenti fid-doża skont l-eGFR irreferi għal tabella 1.

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

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

Indeboliment tal-kliwi

Għat-trattament ta' mard tal-kliwi mid-dijabete biex jiżdied mal-kura standard (eż. inibituri ACE jew ARBs), għandha tintuża doża ta' 100 mg canagliflozin darba kuljum (ara tabella 1). Minhabba li l-effikaċja li biha canagliflozin ibaxxi l-glicemija tonqos f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliwi u x'aktarx tkun nieqsa għalkollox f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi, jekk ikun meħtieġ aktar kontroll glicemiku, għandha titqies iż-żieda ta' sustanzi antiiperglicemiċi oħra. Għal rakkomandazzjonijiet dwar aġġustamenti fid-doża skont l-eGFR irreferi għal tabella 1.

Tabella 1: Rakkomandazzjonijiet dwar aġġustmanet tad-doża^a

eGFR (mL/min/1.73 m ²) jew CrCl (mL/min)	Doża totali ta' canagliflozin kuljum
≥ 60	Ibda' b'100 mg. F'pazjenti li jittolleraw 100 mg u jkunu jeħtieġu kontroll glicemiku addizzjonali, id-doża tista' tiżdied għal 300 mg.
30 sa $< 60^b$	Uża 100 mg.
$< 30^{b, c}$	Kompli 100 mg għal pazjenti li diġà qed jieħdu Invokana ^d . Invokana m'għandux jinbeda.

^a Ara sezzjonijiet 4.4, 4.8, 5.1, u 5.2.

^b Jekk ikun meħtieġ aktar kontroll glicemiku għandha titqies iż-żieda ta' sustanzi antiiperglicemiċi oħra

^c Bi proporzjon ta' albumina/kreatinina fl-awrina ta' > 300 mg/g

^d Kompli agħti d-doži sakemm ikun hemm dijalisi jew trapjant tal-kliwi.

Indeboliment tal-fwied

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu mill-ħalq

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

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Indeboliment tal-kliewi

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

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

Għalhekk, id-doża ta' canagliflozin għandha tkun limitata għal 100 mg darba kuljum f'pazjenti b'eGFR < 60 mL/min/1.73 m² jew CrCl < 60 mL/min (ara sezzjoni 4.2).

Irrispettivament mill-eGFR ta' qabel it-trattament, il-pazjenti fuq canagliflozin kellhom tnaqqis inizjali fl-eGFR li minn hemm 'il quddiem batta maż-żmien (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

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

- Qabel jinbada canagliflozin u mill-inqas darba fis-sena, minn hemm 'il quddiem (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8, 5.1, u 5.2)
- Qabel jinbdew prodotti mediċinali li se jittiehdu flimkien miegħu li jistgħu jnaqqsu l-funzjoni tal-kliewi u kull tant żmien minn hemm 'il quddiem.

Hemm esperjenza b'canagliflozin għat-trattament tal-marda tal-kliewi kkawżata bid-dijabete (eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m²) b'albuminurja u mingħajr albuminurja. Filwaqt li ż-żewġ gruppi ta' pazjenti bbenifikaw, pazjenti b'albuminurja jistgħu jibenefikaw aktar mit-trattament b'canagliflozin.

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

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

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

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

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

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

Ketoacidożi tad-dijabete

Każijiet rari ta' ketoacidożi tad-dijabete (DKA - *diabetic ketoacidosis*), inkluż każijiet ta' theddida għall-ħajja u fatali, ġew irrappurtati f'pazjenti ttrattati b'inibituri ta' SGLT2, inkluż b'canagliflozin. F'numru ta' każijiet, il-preżentazzjoni tal-kundizzjoni ma kinitx tipika b'żieda moderata ta' inqas minn 14 mmol/L (250 mg/dL) biss fil-valuri tal-glukows fid-dem. Mhuwiex magħruf jekk huwiex aktar probabbli li DKA isseħh b'dożi oġġla ta' canagliflozin. Ir-riskju ta' DKA jidher li huwa oġġla f'pazjenti b'funzjoni tal-kliwi mnaqqsa b'mod moderat sa sever li jeħtieġu l-insulina.

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

F'pazjenti fejn DKA tkun issuspettata jew iddijanostikata, it-trattament b'Invokana għandu jitlejwaqaf immedjament.

It-trattament għandu jitlejwaqaf għal ftit żmien f'pazjenti li jiddaħhlu l-isptar għal mard mediku serju u akut. Waqaf Invokana, jekk ikun possibbli, għal tul ta' żmien xieraq (jiem) qabel operazzjoni serja, inkluż proċeduri addominali u barjatriċi, jew kwalunkwe proċedura oħra invażiva assoċjata ma' sawm imtawwal. Huwa rrakkomandat il-monitoraġġ tal-ketones fis-serum. Ikkunsidra terapija alternattiva kontra l-iperglicemija, inkluż l-insulina.

Il-kejl tal-livelli tal-ketone tad-dem huwa ppreferut mill-awrina. Trattament b'Invokana jista' jerga' jinbada meta l-valuri tal-ketone jkunu normali u l-kundizzjoni tal-pazjent tistabbilixxi.

Qabel jinbada Invokana, għandhom jitlej fatturi fl-istorja tal-pazjent li jistgħu jippreddisponu għal ketoacidożi.

F'xi pazjenti, ketoacidożi tad-dijabete tista' tkun imtawla wara li jitlejwaqaf Invokana, iġifieri tista' ddum iktar milli mistenni mill-half-life fil-plasma ta' canagliflozin (ara sezzjoni 5.2). Glukosurja mtawla kienet osservata flimkien ma' DKA persistenti. Fatturi indipendenti minn canagliflozin jistgħu jkunu involuti f'perjodi mtawla ta' DKA. Defiċjenza tal-insulina tista' tikkontribwixxi għal ketoacidożi tad-dijabete mtawla u trid tiġi kkorreguta meta tkun verifikata.

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

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

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

Amputazzjonijiet fir-rigħel

Fi studji kliniċi fit-tul ta' canagliflozin f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 b'mard kardjovaskulari (CVD, *cardiovascular disease*) stabbilit jew b'mill-anqas 2 fatturi ta' riskju għal CVD, Invokana kien assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' amputazzjoni fir-rigħel meta mqabbel mal-plaċebo (0.63 vs 0.34 avveniment għal kull 100 sena li pazjent idum jiehū trattament, rispettivament), u din iż-żieda seħħet l-aktar fis-saba' tas-sieq u nofs is-sieq (ara sezzjoni 4.8). Fi studju kliniku fit-tul f'pazjent b'dijabete tat-tip 2 u mard tal-kliewi mid-dijabete, ma kienet osservata l-ebda differenza fir-riskju ta' amputazzjoni tar-rigħel f'pazjenti trattati b'canagliflozin 100 mg meta mqabbel mal-plaċebo. F'dan l-istudju ġew applikati miżuri ta' prekawzjoni kif spjegat taħt. Minhabba li ma ġiex stabbilit il-mekkaniżmu li jikkawża dan, il-fatturi ta' riskju, apparti mill-fatturi ta' riskju ġenerali, għall-amputazzjoni mhumieħ magħrufa.

Qabel ma tibda Invokana, qis fatturi fl-istorja tal-pazjent li jistgħu jżidu r-riskju ta' amputazzjoni. Bħala miżuri ta' prekawzjoni għandu jitqies li pazjenti b'riskju akbar għal avvenimenti ta' amputazzjoni jiġu mmonitorjati b'attenzjoni u jingħataw pariri professjonali dwar l-importanza ta' kura ta' prevenzjoni tas-saqajn bħala rutina u li jżommu idratazzjoni adegwata. Għandu jitqies ukoll it-twaqqif tat-trattament b'Invokana f'pazjenti li jiżviluppaw avvenimenti li jistgħu jiġu qabel l-amputazzjoni bħal ulċera fil-ġilda, infezzjoni, osteomijelite jew kankrena fir-rigħel.

Fasciitis nekrotika tal-perineum (kankrena ta' Fournier)

Każijiet wara t-tqegħid fis-suq ta' fasciitis nekrotika tal-perineum, (magħrufa wkoll bħala kankrena ta' Fournier), ġew irrappurtati f'pazjenti nisa u rġiel li kienu qed jieħdu inibituri SGLT2. Dan huwa avveniment rari iżda serju u potenzjalment ta' periklu għall-ħajja li jeħtieġ intervent kirurġiku urġenti u trattament antibijotiku.

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ikellmu tabib jekk jesperjenzaw tahlita ta' sintomi ta' wġiħ, sensittività, eritema jew neħa fiż-żona ġenitali jew perineali, flimkien ma' deni jew telqa. Kun konxju li qabel il-fasciitis nekrotika jistgħu jseħħu infezzjoni uroġenitali jew axxess perineali. Jekk ikun hemm suspett ta' kankrena ta' Fournier, Invokana għandu jitwaqqaf u jinbeda trattament fil-pront (li jinkludi antibijotiċi u t-tneħħija kirurġika tal-parti affettwata).

Livelli oġħla ta' ematokrit

Kienet osservata żieda fl-ematokrit b'kura b'canagliflozin (ara sezzjoni 4.8); għalhekk, huwa meħtieġ monitoraġġ b'attenzjoni f'pazjenti li diġà għandhom livelli għolja ta' ematokrit.

Anzjani

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

Infezzjonijiet mikotiċi tal-ġenitali

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

Infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina

Każijiet wara t-tqegħid fis-suq ta' infezzjonijiet ikkumplikati fl-apparat tal-awrina inkluż pajelonefrite u urosepsi ġew irrappurtati f'pazjenti ttrattati b'canagliflozin, li ta' spiss wasslu għal waqfien temporanju tat-ttrattament. Għandu jitqies twaqqif temporanju ta' canagliflozin f'pazjenti b'infezzjonijiet ikkumplikati fl-apparat tal-awrina.

Insuffiċjenza tal-qalb

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

Stimi tal-awrina fil-laboratorju

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

Intolleranza għall-lactose

Il-pilloli fihom il-lactose.

Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, b'defiċjenza totali ta' *lactase*, jew b'assorbiment hażin tal-*glukows-galactose* m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, li tista' tgħid huwa essenzjalment 'mingħajr sodium'.

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

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

Dijuretiċi

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

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

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

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq canagliflozin

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

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

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

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

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

Effetti ta' canagliflozin fuq prodotti mediċinali oħra

Digoxin

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

Lithium

L-użu fl-istess hin ta' inibitur ta' SGLT2 ma' lithium jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' lithium fis-serum. Immonitorja l-konċentrazzjoni ta' lithium fis-serum iktar mill-viċin waqt it-trattament b'canagliflozin, speċjalment waqt il-bidu u t-tibdil fid-dożaġġ.

Dabigatran

L-effett tal-ghoti flimkien ta' canagliflozin (inibitur dghajjed ta' P-gp) fuq dabigatran etexilate (sottostrat ta' P-gp) ma' giex studjat. Minhabba li konċentrazzjonijiet ta' dabigatran jistgħu jiżiedu fil-preżenza ta' canagliflozin, għandu jkun hemm monitoraġġ (wieħed ifittex sinjali ta' fsada jew anemija) meta dabigatran jingħata flimkien ma' canagliflozin.

Simvastatin

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

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

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

Interferenza bejn il-prodott mediċinali/t-test tal-laboratorju

Assaġġ 1,5-AG

Żidiet fit-tnehhija tal-glukows fl-awrina b'Invokana jistgħu jnaqqsu l-livelli ta' 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) b'mod falz u b'hekk kejl ta' 1,5-AG ma' jkunx affidabbli biex jiġi stmat il-kontroll glicemiku. Għalhekk, assaġġi ta' 1,5-AG m'għandhomx jintużaw għal stima ta' kontroll glicemiku f'pazjenti fuq canagliflozin. Għal aktar dettall, jista' jkun għaqli li tikkuntattja l-manifattur speċifiku tal-assaġġ 1,5-AG.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

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

Treddigh

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Canagliflozin m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, il-pazjenti għandhom jiġu mwissija dwar ir-riskju ta' ipoglicemija meta

canagliflozin jintuża bħala terapija miżjuda mal-insulina jew ma' sustanza li tikkawża t-tnixxija tal-insulina, u għar-riskju oghla ta' reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum, bħal ma huwa sturdament mal-waqqaf (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Is-sigurtà ta' canagliflozin kienet evalwata f'22,645 pazjent b'dijabete tat-tip 2, inkluż 13,278 pazjent ikkurati b'canagliflozin u 9,367 pazjent trattati b'kumparatur fi 15-il studju kliniku kkontrollat tal-fażi 3 u tal-fażi 4 fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża. Total ta' 10,134 pazjent ġew ittrattati f'żewġ studji kardjovaskulari assenjati, għal medja ta' tul ta' esponiment ta' 149 ġimgħa (223 ġimgħa f'CANVAS u 94 ġimgħa f'CANVAS-R), u 8,114-il pazjent ġew trattati fi 12-il studju kliniku kkontrollat tal-fażi 3 u tal-fażi 4 fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża, għal medja ta' tul ta' esponiment ta' 49 ġimgħa. Fi studju assenjat għal riżultati renali, total ta' 4,397 pazjent b'dijabete tat-tip 2 u mard tal-kliewi mid-dijabete kellhom medja ta' tul ta' esponiment ta' 115-il ġimgħa.

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

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi f'tabella 2 huma msejsa fuq analizi kollettiva ta' studji kkontrollati bil-plaċebo u b'mod attiv deskritti fuq. Reazzjonijiet avversi rapportati minn użu dinji ta' wara t-tqegħid fis-suq huma inklużi wkoll f'din it-tabella. Reazzjonijiet avversi elenkati taħt huma kklassifikati skont il-frekwenza u l-klassi tas-sistemi u tal-organi. Il-kategoriji ta' frekwenza huma ddefiniti skont il-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari hafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 2: Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi (MedDRA) minn studji kkontrollati bi plaċebo^e u b'mod attiv^e u mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq

Klassi tas-sistemi u tal-organi Frekwenza	Reazzjoni avversa
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>	
komuni hafna	Kandidjasi vulvovaġinali ^{b,j}
komuni	Balanite jew balanopostite ^{b,k} , Infezzjoni fl-apparat tal-awrina ^c (pijelonefrite u urosepsis ġew rappurtati wara t-tqegħid fis-suq)
mhux magħrufa	Faxxite nekrotika tal-perineum (kankrena ta' Fournier) ^d
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	
rari	Reazzjoni anafilattika

<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	
komuni ħafna	Ipoglicemija meta mogħti flimkien mal-insulina jew sulphonylurea ^c
mhux komuni rari	Deidratazzjoni ^a Ketoacidożi tad-dijabete ^b
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	
mhux komuni	Sturdament mal-waqqa ^a , Sinkope ^a
<i>Disturbi vaskulari</i>	
mhux komuni	Pressjoni baxxa ^a , Pressjoni baxxa ortostatika ^a
<i>Disturbi gastrointestinali</i>	
komuni	Stitikezza, Għatx ^f , Dardir
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>	
mhux komuni rari	Sensittività eċċessiv għad-dawl, Raxx ^g , Urtikarja Anġjoedema
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i>	
mhux komuni	Ksur fl-għadam ^h
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarka</i>	
komuni mhux komuni	Polijurja jew Pollakijurja ⁱ Insuffiċjenza tal-kliwi (l-aktar fil-kuntast ta' tnaqqis fil-volum)
<i>Investigazzjonijiet</i>	
Komuni	Dislipidemija ^l , Żieda fl-ematokrit ^{b, m}
mhux komuni	Żieda fil-kreatinina fid-demm ^{b, n} , Żieda fil-urea fid-demm ^{b, o} , Żieda fil-potassium fid-demm ^{b, p} , Żieda fil-phosphate fid-demm ^q
<i>Proċeduri kirurġiċi u mediċi</i>	
mhux komuni	Amputazzjonijiet fir-rigħel (l-aktar ta' saba' tas-sieq u nofs is-sieq) speċjalment f'pazjenti f'riskju kbir ta' mard tal-qalb ^b

^a Marbuta ma' tnaqqis fil-volum; ara sezzjoni 4.4 u deskrizzjoni tar-reazzjoni avversa (AR, *adverse reaction*) taht.

^b Ara sezzjoni 4.4 u d-deskrizzjoni ta' AR taht.

^c Ara d-deskrizzjoni ta' AR taht.

^d Ara sezzjoni 4.4.

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

^f Għatx jinkludi t-termini għatx, ħalq xott, u polidipsja.

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

^h Marbuta ma' ksur fl-għadam; ara d-deskrizzjoni ta' AR taht.

ⁱ Polijurja jew pollakijurja jinkludu t-termini polijurja, pollakijurja, urġenza biex wiehed jagħmel l-awrina, nokturi, u żieda fl-ammont tal-awrina.

^j Kandidja vulvovaginali tinkludi t-termini kandidja vulvovaginali, infezzjoni vulvovaginali mikotika, vulvovaginite, infezzjoni fil-vagina, vulvite, u infezzjoni fil-ġenitali bil-fungu.

^k Balanite jew balanopostite jinkludu t-termini balanite, balanopostite, balanite candida, u infezzjoni fil-ġenitali bil-fungu.

^l Żidiet perċentwali medji mil-linja bażi għal canagliflozin 100 mg u 300 mg kontra placebo, rispettivament, kienu kolesterol totali 3.4% u 5.2% kontra 0.9%; kolesterol HDL 9.4% u 10.3% kontra 4.0%; kolesterol LDL 5.7% u 9.3% kontra 1.3%; kolesterol mhux HDL 2.2% u 4.4% kontra 0.7%; trigliceridi 2.4% u 0.0% kontra 7.6%.

^m Bidliet medji mil-linja bażi fl-ematokrit kienu 2.4% u 2.5% għal canagliflozin 100 mg u 300 mg, rispettivament, meta mqabbla ma' 0.0% għall-placebo.

ⁿ Bidliet perċentwali medji mil-linja bażi fil-kreatinina kienu 2.8% u 4.0% għal canagliflozin 100 mg u 300 mg, rispettivament, meta mqabbla ma' 1.5 % għall-placebo.

^o Bidliet perċentwali medji mil-linja bażi tan-nitroġenu mill-urea fid-demm kienu 17.1% u 18.0% għal canagliflozin 100 mg u 300 mg, rispettivament, meta mqabbla ma' 2.7% għall-placebo.

^p Bidliet perċentwali medji mil-linja bażi fil-potassium fid-demm kienu 0.5% u 1.0% għal canagliflozin 100 mg u 300 mg, rispettivament, meta mqabbla ma' 0.6% għall-placebo.

^q Bidliet perċentwali medji mil-linja bażi fil-phosphate fis-serum kienu 3.6% u 5.1% għal canagliflozin 100 mg u 300 mg, meta mqabbla ma' 1.5% għall-plaċebo.

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Ketoacidożi tad-dijabete

Fi studji fit-tul dwar riżultati renali f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 u mard tal-kliewi mid-dijabete, ir-rati ta' inċidenza ta' avvenimenti agġudikati ta' ketoacidożi tad-dijabete (DKA diabetic ketoacidosis) kienu 0.21 (0.5%, 12/2,200) u 0.03 (0.1%, 2/2,197) għal kull 100 sena ta' segwitu ta' pazjent b'canagliflozin 100 mg u plaċebo, rispettivament; mill-14-il pazjent b'DKA, 8 (7 fuq canagliflozin 100 mg u 1 fuq plaċebo) kellhom eGFR ta' 30 sa < 45 mL/min/1.73 m² qabel it-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Amputazzjoni fir-riġel

F'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 li kellhom mard kardjovaskulari stabbilit jew mill-anqas żewġ fatturi ta' riskju għal mard kardjovaskulari, canagliflozin kien assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' amputazzjoni fir-riġel kif ġie osservat fil-Programm Integrat CANVAS li kien magħmul minn CANVAS u CANVAS-R, żewġ provi kbar, fit-tul, arbitrarji, kkontrollati bil-plaċebo li evalwaw 10,134 pazjent. L-iżbilanċ seħħ sa mill-ewwel 26 ġimgħa ta' terapija. Pazjenti f'CANVAS u CANVAS-R ġew segwiti għal medja ta' 5.7 u 2.1 sena, rispettivament. Irrispettivament mit-trattament b'canagliflozin jew plaċebo, ir-riskju ta' amputazzjoni kien l-oġġetiv ta' pazjenti li kellhom storja ta' amputazzjoni preċedenti, mard vaskulari periferali, u newropatija fil-linja bażi. Ir-riskju ta' amputazzjoni fir-riġel ma kienx jiddependi mid-doża. Ir-riżultati tal-amputazzjoni għall-Programm Integrat CANVAS qed jintwerew f'tabella 3.

Ma kien hemm l-ebda differenza fir-riskju ta' amputazzjoni fir-riġel assoċjata mal-użu ta' canagliflozin 100 mg meta mqabbel mal-plaċebo (1.2 vs 1.1 avvveniment għal kull 100 sena ta' trattament ta' pazjent, rispettivament [HR: 1.11; 95% CI 0.79, 1.56]) fi CREDENCE, studju fit-tul dwar riżultati renali ta' 4,397 pazjent b'dijabete tat-tip 2 u mard tal-kliewi mid-dijabete (ara sezzjoni 4.4). Fi studji ohra ta' dijabete tat-tip 2 b'canagliflozin, li rreġistraw fihom popolazzjoni diabetika ġenerali ta' 8,114-il pazjent, ma kienet osservata l-ebda differenza fir-riskju ta' amputazzjoni fir-riġel meta mqabbla mal-kontroll.

Tabella 3: Analizi integrata ta' amputazzjonijiet f'CANVAS u CANVAS-R

	Plaċebo N = 4344	canagliflozin N = 5790
Numru totali ta' individwi b'avvenimenti, n (%)	47 (1.1)	140 (2.4)
Rata ta' inċidenza (għall kull 100 sena ta' trattament ta' pazjent)	0.34	0.63
HR (95% CI) vs. plaċebo		1.97 (1.41, 2.75)
Amputazzjoni Żgħira, n (%) [*]	34/47 (72.3)	99/140 (70.7)
Aputazzjoni Kbira, n (%) [†]	13/47 (27.7)	41/140 (29.3)

Nota: L-Inċidenza hija bbażata fuq in-numru ta' pazjenti b'mill-inqas amputazzjoni waħda, u mhux in-numru totali ta' avvenimenti ta' amputazzjoni. Is-segwitu ta' pazjent huwa kkalkulat minn Jum 1 sad-data tal-ewwel avveniment ta' amputazzjoni. Xi whud mill-pazjenti kellhom aktar minn amputazzjoni waħda. Il-perċentwal ta' amputazzjonijiet żgħar u kbar huwa bbażat fuq l-oġġetiv ta' amputazzjoni għal kull pazjent.

^{*} saba' tas-sieq u nofs is-sieq

[†] Għaksa, taht l-irkoppa u fuq l-irkoppa

Mill-individwi, fil-Programm CANVAS, li kellhom amputazzjoni, is-saba tas-sieq u nofs is-sieq kienu l-aktar postijiet frekwenti (71%) fiż-żewġ gruppi ta' trattament (tabella 3). Amputazzjonijiet multipli (xi whud li kienu jinvolvu ż-żewġ riġlejn) kienu osservati b'mod mhux frekwenti u fi proporzjon jixxiebah fiż-żewġ gruppi tat-trattament.

Infezzjonijiet, ulċeri tad-dijabete, mard tal-arterji periferali, u kankrena fir-rigħel, kienu l-aktar avvenimenti mediċi komuni assoċjati mal-ħtieġa ta' amputazzjoni fiż-żewġ gruppi ta' trattament (ara sezzjoni 4.4).

Reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum

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

F'wieħed mill-istudji kardjovaskulari assenjati fit-tul (CANVAS), fejn il-pazjenti kienu ġeneralment ikbar fl-età b'rata oghla ta' kumplikazzjonijiet tad-dijabete, ir-rati tal-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum kienu 2.3 b'canagliflozin 100 mg, 2.9 b'canagliflozin 300 mg, u 1.9 bi plaċebo, avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjent.

Biex jiġu stmati l-fatturi ta' riskju għal dawn ir-reazzjonijiet avversi, saret analiżi kollettiva akbar (N = 12,441) ta' pazjenti minn 13-il studju kkontrollat tal-fażi 3 u tal-fażi 4 li ġabret fiha ż-żewġ dożi ta' canagliflozin. F'din l-analiżi kollettiva, pazjenti fuq dijuretiċi 'loop', patients b'eGFR minn 30 mL/min/1.73 m² sa < 60 mL/min/1.73 m² fil-linja bażi, u pazjenti ≥ 75 sena ġeneralment kellhom inċidenzi oghla ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi. Għal pazjenti fuq dijuretiċi loop, ir-rati tal-inċidenzi kienu 5.0 fuq canagliflozin 100 mg u 5.7 fuq canagliflozin 300 mg meta mqabbla ma' 4.1 każ għal kull 100 sena ta' esponiment ta' pazjent fil-grupp ta' kontroll. Għal pazjenti b'eGFR minn 30 mL/min/1.73 m² sa < 60 mL/min/1.73 m² fil-linja bażi, ir-rati tal-inċidenzi kienu 5.2 fuq canagliflozin 100 mg u 5.4 fuq canagliflozin 300 mg meta mqabbla ma' 3.1 każ għal kull 100 sena ta' esponiment ta' pazjent fil-grupp ta' kontroll. F'pazjenti ≥ 75 sena, ir-rati tal-inċidenzi kienu 5.3 fuq canagliflozin 100 mg u 6.1 fuq canagliflozin 300 mg meta mqabbla ma' 2.4 każ għal kull 100 sena ta' esponiment ta' pazjent fil-grupp ta' kontroll (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Fi studju fit-tul dwar riżultati renali f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 u mard tal-kliwi mid-dijabete, ir-rata ta' inċidenza ta' avvenimenti marbuta ma' tnaqqis fil-volum kienet 2.84 u 2.35 avveniment għal kull 100 sena ta' trattament ta' pazjent għal canagliflozin 100 mg u plaċebo, rispettivament. Ir-rata ta' inċidenza kienet osservata li tiżdied meta l-eGFR jonqos. F'individwi b'eGFR 30 sa <45 mL/min/1.73 m², ir-rata ta' inċidenza ta' tnaqqis fil-volum kienet oghla fil-grupp ta' canagliflozin (4.91 avveniment għal kull 100 sena ta' trattament ta' pazjent) meta mqabbla mal-grupp ta' plaċebo (2.60 avveniment għal kull 100 sena ta' trattament ta' pazjent); madankollu, fis-sottogruppi eGFR ≥45 sa <60 u eGFR 60 sa <90 mL/min/1.73 m², ir-rata ta' inċidenza bejn il-gruppi kienet tixxiebah.

Fl-istudju kardjovaskulari assenjat u l-analiżi kollettiva akbar, kif ukoll fl-istudju assenjat għal riżultati renali, twaqqif minħabba reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum u reazzjonijiet avversi serji marbuta ma' tnaqqis fil-volum ma' żdidux b'canagliflozin.

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

Il-frekwenza tal-ipogliċemija kienet baxxa (madwar 4%) fost il-gruppi tal-kura, inkluż il-plaċebo, meta intuża bħala monoterapija jew miżjud ma' metformin. Meta canagliflozin żdied ma' terapija bl-insulina, kienet osservata ipogliċemija f'49.3%, 48.2%, u 36.8% tal-pazjenti kkurati b'canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, u bi plaċebo, rispettivament, u ipogliċemija qawwija seħhet f'1.8%, 2.7%, u 2.5% tal-pazjenti kkurati b'canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, u bi plaċebo, rispettivament. Meta canagliflozin żdied ma' terapija b'wieħed mis-sulphonylureas, ipogliċemija kienet osservata f'4.1%, 12.5%, u 5.8% tal-pazjenti kkurati b'canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, u bi plaċebo, rispettivament (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

Infezzjonijiet mikotiċi fil-ġenitali

Kandidjasi vulvovagiinali (inkluż vulvovaginite u infezzjoni vulvovagiinali mikotika) kienet irrappurtata f'10.4% u 11.4% tal-pazjenti nisa kkurati b'canagliflozin 100 mg u canagliflozin 300 mg, rispettivament, meta mqabbla ma' 3.2% f'pazjenti nisa kkurati bi placebo. Il-biċċa l-kbira tar-rapporti ta' kandidjasi vulvovagiinali sehhew waqt l-ewwel erba' xhur ta' kura b'canagliflozin. Fost pazjenti nisa li kienu qed jieħdu canagliflozin, 2.3% kellhom aktar minn infezzjoni waħda. B'kollox, 0.7% tal-pazjenti nisa kollha waqqfu canagliflozin minhabba kandidjasi vulvovagiinali (ara sezzjoni 4.4). Fil-programm CANVAS, il-medjan tat-tul ta' żmien tal-infezzjoni kien itwal fil-grupp ta' canagliflozin meta mqabbel mal-grupp ta' placebo.

Balanite kandidjali jew balanopostite sehhiet f'pazjenti rġiel bir-rata ta' 2.98 u 0.79 każ għal kull 100 sena ta' pazjent fuq canagliflozin u placebo, rispettivament. Fost pazjenti rġiel li kienu qed jieħdu canagliflozin, 2.4% kellhom aktar minn infezzjoni waħda. Twaqqif ta' canagliflozin minn pazjenti rġiel minhabba balanite kandidjali jew balanopostite sehhiet bir-rata ta' 0.37 każ għal kull 100 sena ta' pazjent. Fimosi kienet irrappurtata bir-rata ta' 0.39 u 0.07 każ għal kull 100 sena ta' pazjent fuq canagliflozin u placebo, rispettivament. Ċirkonċiżjoni saret bir-rati ta' 0.31 u 0.09 każ għal kull 100 sena ta' pazjent fuq canagliflozin u placebo, rispettivament (ara sezzjoni 4.4).

Infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina

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

Madankollu, każijiet ta' infezzjonijiet ikkumplikati fl-apparat tal-awrina inkluż pajelonefrite u urosepsi ġew irrappurtati f'pazjenti trattati b'canagliflozin, li ta' spiss wasslu għal waqfien temporanju tat-trattament.

Ksur fl-ġhadam

Fi studju kardjovaskulari (CANVAS) ta' 4,327 individwu ttrattat b'mard kardjovaskulari stabbilit jew b'mill-inqas żewġ fatturi ta' riskju ta' mard kardjovaskulari, ir-rati ta' inċidenza ta' kull ksur iġġudikat fl-ġhadam kienu 1.6, 1.8, u 1.1 għal kull 100 sena ta' segwitu ta' pazjent fuq canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, u placebo, rispettivament, bl-iżbilanċ fil-ksur li fil-bidu jseħh fi żmien l-ewwel 26 ġimgħa ta' terapija.

F'żewġ studji oħra fit-tul u fi studji li saru fil-popolazzjoni ġenerali bid-dijabete, ma kienet osservata l-ebda differenza fir-riskju ta' ksur b'canagliflozin meta mqabbel ma' kontroll. F'tieni studju kardjovaskulari (CANVAS-R) ta' 5,807 individwi ttrattati kellhom mard kardjovaskulari stabbilit jew mill-inqas żewġ fatturi ta' riskju ta' mard kardjovaskulari, ir-rati ta' inċidenza ta' kull ksur iġġudikat fl-ġhadam kienu 1.1 u 1.3 każ għal kull 100 sena ta' segwitu ta' pazjent fuq canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, u placebo, rispettivament.

Fi studju ieħor fit-tul ta' riżultati renali ta' 4,397 individwu li ġew trattati li kellhom dijabete tat-tip 2 u mard tal-kliwi mid-dijabete, ir-rati ta' inċidenza ta' kull ksur iġġudikat fl-ġhadam kienu 1.2 avveniment għal kull 100 sena ta' segwitu ta' pazjent kemm għal canagliflozin 100 mg kif ukoll għall-placebo. Fi studji oħra ta' dijabete tat-tip 2 b'canagliflozin, li fihom ġiet irregistrata popolazzjoni dijabetika ġenerali ta' madwar 7,729 pazjent u fejn ksur fl-ġhadam ġie iġġudikat, ir-rati ta' inċidenza ta' kull ksur iġġudikat fl-ġhadam kienu 1.2 u 1.1 għal kull 100 sena ta' segwitu ta' pazjent fuq canagliflozin u kontroll, rispettivament. Wara 104 ġimgħat ta' kura, canagliflozin m'affettwax id-densità tal-minerali tal-ġhadam b'mod negattiv.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

F'analizi kollettiva ta' 13-il studju kkontrollati bi placebo u b'mod attiv, il-profil ta' sigurtà ta' canagliflozin f'pazjenti anzjani kien ġeneralment konsistenti ma' dak ta' pazjenti iżgħar fl-età. Pazjenti ta' ≥ 75 sena kellhom inċidenza oġhla ta' reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum (bħal sturdament mal-waqqaf, pressjoni baxxa ortostatika, pressjoni baxxa) b'rati ta' inċidenza ta' 5.3, 6.1, u 2.4 avveniment għal kull 100 sena ta' esponiment ta' pazjenti għal canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, u fil-grupp ta' kontroll, rispettivament. Kien irrappurtat tnaqqis fl-eGFR (-3.4 u -4.7 mL/min/1.73 m²) b'canagliflozin 100 mg u canagliflozin 300 mg, rispettivament, meta mqabbel mal-grupp ta' kontroll (-4.2 mL/min/1.73 m²). Il-medja tal-eGFR fil-linja bażi kien 62.5, 64.7, u 63.5 mL/min/1.73 m² għal canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, u l-grupp ta' kontroll, rispettivament (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Indeboliment tal-kliwi f'pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 2 li ma tkunx ikkontrollata b'mod suffiċjenti

Pazjenti b'eGFR < 60 mL/min/1.73 m² fil-linja bażi kellhom inċidenza oġhla ta' reazzjonijiet avversi assoċjati ma' tnaqqis fil-volum (eż., sturdament mal-waqqaf, pressjoni baxxa ortostatika, pressjoni baxxa) b'rati ta' inċidenza ta' 5.3, 5.1, u 3.1 avvenimenti għal kull 100 sena ta' esponiment ta' pazjent għal canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, u placebo, rispettivament (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Ir-rata tal-inċidenza totali ta' zieda fil-livell tal-potassium fis-serum kienet oġhla f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliwi b'rati ta' inċidenza ta' 4.9, 6.1, u 5.4 avvenimenti għal kull 100 sena ta' esponiment ta' pazjent għal canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, u placebo, rispettivament. B'mod ġenerali, iż-żieda kienet temporanja u ma kinitx tehtieg trattament speċifiku.

F'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliwi, kienu osservati żidiet ta' 9.2 µmol/L fil-kreatinina fis-serum u ta' madwar 1.0 mmol/L f'BUN biż-żewġ dożi ta' canagliflozin.

Ir-rati ta' inċidenza għal tnaqqis akbar fl-eGFR (> 30%) fi kwalunkwe żmien waqt it-trattament kienu 7.3, 8.1, u 6.5 avvenimenti għal kull 100 sena ta' esponiment ta' pazjent għal canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, u placebo, rispettivament. Fl-aħħar valur wara l-linja bażi, ir-rati tal-inċidenza ta' tnaqqis bħal dan kienu 3.3 għal pazjenti ttrattati b'canagliflozin 100 mg, 2.7 għal canagliflozin 300 mg, u 3.7 avvenimenti għal kull 100 sena ta' esponiment ta' pazjent għall-placebo (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti ttrattati b'canagliflozin irrISPettivament mill-eGFR fil-linja bażi kellhom tnaqqis inizjali fil-medja tal-eGFR. Min hemm 'il quddiem l-eGFR inżamm jew żdied bil-mod il-mod meta tkompla t-trattament. Il-medja tal-eGFR reġgħet lura għal-linja bażi wara t-twaqqif tat-trattament li jissuġġerixxi li bidliet emodinamiċi jistgħu jkollhom rwol f'dawn il-bidliet fil-funzjoni tal-kliwi.

Indeboliment tal-kliwi f'pazjenti b'mard tal-kliwi mid-dijabete f'dijabete mellitus tat-tip 2

Fi studju fit-tul ta' riżultati renali f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 u mard tal-kliwi mid-dijabete, l-inċidenza ta' avvenimenti marbuta mal-kliwi sehhew b'mod frekwenti fiż-żewġ gruppi iżda anqas frekwenti fil-grupp ta' canagliflozin (5.71 avvenimenti għal kull 100 sena ta' trattament ta' pazjent) meta mqabbel mal-grupp tal-placebo (7.91 każ għal kull 100 sena ta' trattament ta' pazjent). Avvenimenti serji u severi marbuta mal-kliwi kienu wkoll aktar baxxi fil-grupp ta' canagliflozin versus placebo. Ir-rati ta' inċidenza ta' avvenimenti marbuta mal-kliwi kienu aktar baxxi b'canagliflozin meta mqabbel mal-placebo fit-tliet strata ta' eGFR; l-oġhla rata ta' inċidenza ta' avveniment marbuta mal-kliwi dehret fl-istratum ta' eGFR minn 30 sa <45 mL/min/1.73 m² (9.47 vs 12.80 avveniment għal kull 100 sena ta' trattament ta' pazjent b'canagliflozin versus placebo, rispettivament).

Fl-istudju fit-tul ta' riżultati renali, ma kienu osservati l-ebda differenzi fil-postassium tas-serum, l-ebda zieda fl-avvenimenti avversi ta' iperkalimja, u l-ebda żidiet assoluti (> 6.5 mEq/L) jew relattivi (> l-oġhla limitu tan-normal u zieda ta' > 15% mil-linja bażi) fil-potassium fis-serum b'canagliflozin 100 mg meta mqabbla mal-placebo.

B'mod ġenerali ma kienx hemm żbilanċi bejn il-gruppi tat-trattament osservati għal anormalitajiet ta' phosphate, globalment jew f'wahda miż-żewġ kategoriji ta' eGFR (45 sa < 60 jew 30 sa < 45 mL/min/1.73 m² [CrCl 45 sa < 60 jew 30 sa < 45 mL/min]).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

Terapija

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini użati fid-dijabete, mediċini li jbaxxu l-livell ta' *glukows* fid-demm, minbarra l-insulini. Kodiċi ATC: A10BK02.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

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

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

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

Canagliflozin iżid it-tqassim ta' sodium lejn id-*distal tubule* billi jimblokka l-assorbiment mill-ġdid ta' glucose u sodium dipendenti minn SGLT2 u b'hekk iżid ir-ritorn tubuloglomerulari, li huwa assoċjat ma' tnaqqis fil-pressjoni intraglomerulari u tnaqqis fil-iperfiltrazzjoni f'mudelli prekliniċi ta' dijabete u studji kliniċi.

Effetti farmakodinamiċi

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

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

Effikaċja klinika u sigurtà

Titjib tal-kontroll glicemiku u tnaqqis tal-morbidità u l-mortalità kardjovaskulari u renali huma partijiet integrali mit-trattament tad-dijabete tat-tip 2.

Effikaċja u sigurtà glicemika

Total ta' 10,501 pazjent b'dijabete tat-tip 2 pparteċipaw f'għaxar studji ta' sigurtà u effikaċja klinika, double-blind, ikkontrollati, li saru biex jistmaw l-effetti ta' Invokana fuq il-kontroll glicemiku. Id-distribuzzjoni tar-razez kienet 72% Bojod, 16% Asjatiċi, 5% Suwed, u 8% gruppi oħra. 17% tal-pazjenti kienu ta' dixxendenza Spanjola. 58% tal-pazjenti kienu rġiel. Il-pazjenti kellhom età globali medja ta' 59.5 sena (medda minn 21 sena sa 96 sena), bi 3,135 pazjent li kellhom ≥ 65 sena u 513-il pazjent li kellhom ≥ 75 sena. Tmienja u ħamsin fil-mija (58%) tal-pazjenti kellhom inidiċi tal-massa tal-ġisem (BMI - *body mass index*) ta' ≥ 30 kg/m². Fil-programm ta' żvilupp kliniku, kienu evalwati 1,085 pazjent b'eGFR minn 30 mL/min/1.73 m² sa < 60 mL/min/1.73 m² fil-linja bażi.

Studji kkontrollati bi placebo

Canagliflozin ġie studjat bħala monoterapija, terapija doppja ma' metformin, terapija doppja ma' wiehed mis-sulphonylureas, terapija tripla ma' metformin u wiehed mis-sulphonylureas, terapija tripla ma' metformin u pioglitazone, u bħala terapija miżjuda mal-insulina (tabella 4). Fil-biċċa l-kbira, canagliflozin ipproduċa riżultati sinifikanti ($p < 0.001$) b'mod kliniku u statistikament sinifikanti fil-kontroll glicemiku, inkluż HbA_{1c}, il-perċentwal ta' pazjenti li kisbu HbA_{1c} < 7%, bidla mil-linja bażi tal-*glukows* fil-plażma waqt is-sawm (FPG - *fasting plasma glukows*), u l-*glukows* sagħtejn wara ikla (PPG - *postprandial glukows*) meta mqabbel ma' placebo. Barra dan, kienu osservati tnaqqis fil-piż tal-ġisem u fil-pressjoni sistolika meta mqabbla ma' placebo.

Barra dan, canagliflozin ġie studjat bħala terapija tripla ma' metformin u sitagliptin u d-doża ngħatat bi skeda ta' titrazzjoni, bl-użu ta' doża tal-bidu ta' 100 mg titratata għal 300 mg sa minn ġimgha 6 f'pazjenti li kienu jeħtieġu kontroll glicemiku addizzjonali li kellhom eGFR xieraq u kienu qed

jittolleraw canagliflozin 100 mg (tabella 4). Id-doża ta' canagliflozin mogħtija bi skeda ta' titrazzjoni pproduċiet riżultati sinifikanti b'mod kliniku u b'mod statistiku ($p < 0.001$) meta mqabbla mal-plaċebo fil-kontroll glicemiku, inklużi HbA_{1c} u bidla fil-glukożju fil-plażma waqt is-sawm (FPG, *fasting plasma glucose*) mil-linja bażi, u titjib sinifikanti b'mod statistiku ($p < 0.01$) fil-perċentwal ta' pazjenti li kisbu HbA_{1c} < 7%. Barra dan ġew osservati tnaqqis fil-piż tal-ġisem u fil-pessjoni sistolika tad-demem meta mqabbla mal-plaċebo.

Tabella 4: Riżultati ta' effikaċja minn studji kliniċi kkontrollati bi plaċebo^a

Monoterapija (26 ġimgha)			
	Canagliflozin		Plaċebo (N = 192)
	100 mg (N = 195)	300 mg (N = 197)	
HbA _{1c} (%)			
Linja baži (medja)	8.06	8.01	7.97
Bidla mil-linja baži (medja aġġustata)	-0.77	-1.03	0.14
Differenza mill-plaċebo (medja aġġustata) (95% CI)	-0.91 ^b (-1.09; -0.73)	-1.16 ^b (-1.34; -0.98)	N/A ^c
Pazjenti (%) li kisbu HbA _{1c} < 7%	44.5 ^b	62.4 ^b	20.6
Piż tal-ġisem			
Linja baži (medja) f'kg	85.9	86.9	87.5
% ta' bidla mil-linja baži (medja aġġustata)	-2.8	-3.9	-0.6
Differenza mill-plaċebo (medja aġġustata) (95% CI)	-2.2 ^b (-2.9; -1.6)	-3.3 ^b (-4.0; -2.6)	N/A ^c
Terapija doppja ma' metformin (26 ġimgha)			
	Canagliflozin + metformin		Plaċebo + metformin (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA _{1c} (%)			
Linja baži (medja)	7.94	7.95	7.96
Bidla mil-linja baži (medja aġġustata)	-0.79	-0.94	-0.17
Differenza mill-plaċebo (medja aġġustata) (95% CI)	-0.62 ^b (-0.76; -0.48)	-0.77 ^b (-0.91; -0.64)	N/A ^c
Pazjenti (%) li kisbu HbA _{1c} < 7%	45.5 ^b	57.8 ^b	29.8
Piż tal-ġisem			
Linja baži (medja) f'kg	88.7	85.4	86.7
% ta' bidla mil-linja baži (medja aġġustata)	-3.7	-4.2	-1.2
Differenza mill-plaċebo (medja aġġustata) (95% CI)	-2.5 ^b (-3.1; -1.9)	-2.9 ^b (-3.5; -2.3)	N/A ^c
Terapija tripla ma' metformin u sulphonylurea (26 ġimgha)			
	Canagliflozin + metformin u sulphonylurea		Plaċebo + metformin u sulphonylurea (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA _{1c} (%)			
Linja baži (medja)	8.13	8.13	8.12
Bidla mil-linja baži (medja aġġustata)	-0.85	-1.06	-0.13
Differenza mill-plaċebo (medja aġġustata) (95% CI)	-0.71 ^b (-0.90;-0.52)	-0.92 ^b (-1.11;-0.73)	N/A ^c
Pazjenti (%) li kisbu HbA _{1c} < 7%	43.2 ^b	56.6 ^b	18.0
Piż tal-ġisem			
Linja baži (medja) f'kg	93.5	93.5	90.8
% ta' bidla mil-linja baži (medja aġġustata)	-2.1	-2.6	-0.7

Differenza mill-plaċebo (medja aġġustata) (95% CI)	-1.4 ^b (-2.1;-0.7)	-2.0 ^b (-2.7;-1.3)	N/A ^c
Terapija miżjuda mal-insulina ^d (18-il ġimgha)			
	Canagliflozin + insulina		Plaċebo + insulina (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA _{1c} (%)			
Linja bażi (medja)	8.33	8.27	8.20
Bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-0.63	-0.72	0.01
Differenza mill-plaċebo (medja aġġustata) (95% CI)	-0.65 ^b (-0.73; -0.56)	-0.73 ^b (-0.82; -0.65)	N/A ^c
Pazjenti (%) li kisbu HbA _{1c} < 7%	19.8 ^b	24.7 ^b	7.7
Piż tal-ġisem			
Linja bażi (medja) f'kg	96.9	96.7	97.7
% ta' bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-1.8	-2.3	0.1
Differenza mill-plaċebo (medja aġġustata) (97.5% CI)	-1.9 ^b (-2.2; -1.5)	-2.4 ^b (-2.8; -2.0)	N/A ^c
Terapija tripla b'metformin u sitagliptin ^e (26 ġimgha)			
	Canagliflozin + metformin u sitagliptin ^g (N = 107)	Plaċebo + metformin u sitagliptin (N = 106)	
HbA _{1c} (%)			
Linja bażi (medja)	8.53	8.38	
Bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-0.91	-0.01	
Differenza mill-plaċebo (medja aġġustata) (95% CI)	-0.89 ^b (-1.19; -0.59)		
Pazjenti (%) li kisbu HbA _{1c} < 7%	32 ^f	12	
Glukożju fil-Plazma waqt is-Sawm (mg/dL)			
Linja bażi (medja)	186	180	
Bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-30	-3	
Differenza mill-plaċebo (medja aġġustata) (95% CI)	-27 ^b (-40; -14)		
Piż tal-ġisem			
Linja bażi (medja) f'kg	93.8	89.9	
% ta' bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-3.4	-1.6	
Differenza mill-plaċebo (medja aġġustata) (95% CI)	-1.8 ^b (-2.7; -0.9)		

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

^b p < 0.001 meta mqabbel ma' plaċebo.

^c Ma jgħoddx f'dan il-każ.

^d Canagliflozin bħala terapija miżjuda mal-insulina (ma' prodotti mediċinali oħra li jbaxxu l-glukows jew mingħajrhom).

^e Canagliflozin 100 mg titrat 'l fuq għal 300 mg

^f p < 0.01 meta mqabbel ma' plaċebo

^g 90.7% tal-individwi fil-grupp ta' canagliflozin ittitraw 'il fuq sa 300 mg

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

Canagliflozin gie mqabbel ma' glimepiride bhala terapija doppja ma' metformin u mqabbel ma' sitagliptin bhala terapija tripla ma' metformin u wiehed mis-sulphonylureas (tabella 5). Canagliflozin 100 mg bhala terapija doppja ma' metformin ipproduca tnaqqis jixxiebah fl-HbA_{1c} mil-linja baži u t-300 mg pproduċiet tnaqqis superjuri ($p < 0.05$) fl-HbA_{1c} meta mqabbla ma' glimepiride, biex b'hekk wera li ma kienx inferjuri. Proporzjon iżgħar ta' pazjenti kkurati b'canagliflozin 100 mg (5.6%) u canagliflozin 300 mg (4.9%) kellhom tal-inqas episodju/każ wiehed ta' ipoglicemija fuq perjodu ta' 52 ġimgħa ta' kura meta mqabbel mal-grupp ikkurat b'glimepiride (34.2%). Fi studju li qabbel canagliflozin 300 mg ma' sitagliptin 100 mg f'terapija tripla ma' metformin u wiehed mis-sulphonylureas, canagliflozin wera tnaqqis mhux inferjuri ($p < 0.05$) u superjuri ($p < 0.05$) f'HbA_{1c} meta mqabbel ma' sitagliptin. L-inċidenza ta' episodji/każijiet ta' ipoglicemija b'canagliflozin 300 mg u sitagliptin 100 mg kienet 40.7% u 43.2%, rispettivament. Kien osservat ukoll titjib sinifikanti fil-piż tal-ġisem u tnaqqis fil-pressjoni sistolika meta mqabbla kemm ma' glimepiride kif ukoll ma' sitagliptin.

Tabella 5: Riżultati ta' effikaċja minn studji kliniċi kkontrollati b' mod attiv^a

Imqabbel ma' glimepiride bhala terapija doppja ma' metformin (52 ġimgħa)			
	Canagliflozin + metformin		Glimepiride (titrat) + metformin (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
HbA _{1c} (%)			
Linja baži (medja)	7.78	7.79	7.83
Bidla mil-linja baži (medja aġġustata)	-0.82	-0.93	-0.81
Differenza minn glimepiride (medja aġġustata) (95% CI)	-0.01 ^b (-0.11; 0.09)	-0.12 ^b (-0.22; -0.02)	N/A ^c
Pazjenti (%) li kisbu HbA _{1c} < 7%	53.6	60.1	55.8
Piż tal-ġisem			
Linja baži (medja) f'kg	86.8	86.6	86.6
% ta' bidla mil-linja baži (medja aġġustata)	-4.2	-4.7	1.0
Differenza minn glimepiride (medja aġġustata) (95% CI)	-5.2 ^b (-5.7; -4.7)	-5.7 ^b (-6.2; -5.1)	N/A ^c
Imqabbel ma' sitagliptin bhala terapija tripla ma' metformin u sulphonylurea (52 ġimgħa)			
	Canagliflozin 300 mg + metformin u sulphonylurea (N = 377)		Sitagliptin 100 mg + metformin u sulphonylurea (N = 378)
HbA _{1c} (%)			
Linja baži (medja)	8.12		8.13
Bidla mil-linja baži (medja aġġustata)	-1.03		-0.66
Differenza minn sitagliptin (medja aġġustata) (95% CI)	-0.37 ^b (-0.50; -0.25)		N/A ^c
Pazjenti (%) li kisbu HbA _{1c} < 7%	47.6		35.3
Piż tal-ġisem			
Linja baži (medja) f'kg	87.6		89.6
% ta' bidla mil-linja baži (medja aġġustata)	-2.5		0.3
Differenza minn sitagliptin (medja aġġustata) (95% CI)	-2.8 ^d (-3.3; -2.2)		N/A ^c

- ^a Popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi kkurata bl-użu tal-aħhar osservazzjoni fl-istudju qabel terapija glicemika ta' salvataġġ.
- ^b $p < 0.05$.
- ^c Ma jghoddx f'dan il-każ.
- ^d $p < 0.001$.

Canagliflozin bħala terapija tal-bidu mogħti flimkien ma' metformin

Canagliflozin ġie evalwat mogħti flimkien ma' metformin bħala terapija tal-bidu f'pazjenti b'diabetu tat-tip 2 li fallaw id-dieta u l-eżerċizzju. Canagliflozin 100 mg u canagliflozin 300 mg flimkien ma' metformin XR wasslu għal tiġib sinifikanti b'mod statistiku akbar fl-HbA_{1c} meta mqabbel mad-dożi rispettivi ta' canagliflozin (100 mg u 300 mg) waħdu jew metformin XR waħdu (tabella 6).

Tabella 6: Riżultati minn studju kliniku ta' 26 ġimgha kkontrollat b'mod attiv ta' canagliflozin bħala terapija tal-bidu mogħti flimkien ma' metformin*

Parametri ta' Effikaċja	Metformin XR (N = 237)	Canagliflozin 100 mg (N = 237)	Canagliflozin 300 mg (N = 238)	Canagliflozin 100 mg + Metformin XR (N = 237)	Canagliflozin 300 mg + Metformin XR (N = 237)
HbA_{1c} (%)					
Linja bażi (medja)	8.81	8.78	8.77	8.83	8.90
Bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-1.30	-1.37	-1.42	-1.77	-1.78
Differenza minn canagliflozin 100 mg (medja aġġustata) (95% CI) [†]				-0.40 [‡] (-0.59, -0.21)	
Differenza minn canagliflozin 300 mg (medja aġġustata) (95% CI) [†]					-0.36 [‡] (-0.56, -0.17)
Differenza minn metformin XR (medja aġġustata) (95% CI) [†]		-0.06 [‡] (-0.26, 0.13)	-0.11 [‡] (-0.31, 0.08)	-0.46 [‡] (-0.66, -0.27)	-0.48 [‡] (-0.67, -0.28)
Perċentwal ta' pazjenti li jiksbru HbA _{1c} < 7%	43	39	43	50 ^{§§}	57 ^{§§}
Piż tal-ġisem					
Linja bażi (medja) f'kg	92.1	90.3	93.0	88.3	91.5
% ta' bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-2.1	-3.0	-3.9	-3.5	-4.2
Differenza minn metformin XR (medja aġġustata) (95% CI) [†]		-0.9 ^{§§} (-1.6, -0.2)	-1.8 [§] (-2.6, -1.1)	-1.4 [‡] (-2.1, -0.6)	-2.1 [‡] (-2.9, -1.4)

-
- * Popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata
 - † Medja tal-*least squares* għall-kovarjati inklużi l-valur tal-linja bażi u l-fattur ta' stratifikazzjoni
 - ‡ $p = 0.001$ aġġustat
 - § $p < 0.01$ aġġustat
 - §§ $p < 0.05$ aġġustat

Popolazzjonijiet speċjali

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

Anzjani

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

Pazjenti b'eGFR < 60 mL/min/1.73 m²

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

F'għabra ta' analizi ta' pazjenti (N = 348) b'eGFR < 45 mL/min/1.73 m² fil-linja bażi, canagliflozin ipprova tnaqqis modest fl-HbA_{1c} meta mqabbel mal-placebo, b'-0.23% għal canagliflozin 100 mg u -0.39% għal canagliflozin 300 mg.

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

Glukows fil-plażma waqt is-sawm

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

Glukows wara l-ikel

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

Piż tal-ġisem

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

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

Pressjoni

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

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

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

Riżultati kardjovaskulari fil-Programm CANVAS

L-effett ta' canagliflozin fuq l-avvenimenti kardjovaskulari f'adulti b'dijabete tat-tip 2 li kellhom mard kardjovaskulari (CV, *cardiovascular*) stabbilit jew li kienu f'riskju għal CVD (żewġ fatturi ta' riskju CV jew aktar), ġie vvalutat fil-Programm CANVAS (analiżi integrata tal-istudju CANVAS u CANVAS-R). Dawn l-istudji saru f'haġfa ċentri, kienu multinazzjonali, arbitrarji, bi grupp parallell fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma' kienu jafu liema sustanza qed tintuża bi kriterji simili ta' inkluzjoni u esklużjoni u popolazzjonijiet simili ta' pazjenti. Il-Programm CANVAS qabbel ir-riskju li wieħed ikollu Avveniment Kardjovaskulari Avvers Maġġuri (MACE, Major Adverse Cardiovascular Event) ddefinit bħala l-kompost ta' mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali, u puplesija mhux fatali, bejn canagliflozin u placebo fuq sfond ta' trattamenti standard ta' kura għad-dijabete u mard ateroskleotiku kardjovaskulari.

F'CANVAS, l-individwi ġew assenjati b'mod arbitrarju 1:1:1 għal canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, jew placebo jaqbel magħhom. F'CANVAS-R, l-individwi ġew assenjati b'mod arbitrarju 1:1 għal canagliflozin 100 mg jew placebo jaqbel miegħu, u titrazzjoni għal 300 mg kienet permessa (abbazi tat-tollerabbiltà u l-htigijiet glicemiċi) wara Ġimgħa 13. Terapiji antidijabetiċi u aterosklerotiċi konkomitanti setgħu jiġu aġġustati, skont l-istandard ta' kura għal dan il-mard.

Total ta' 10,134 pazjent ġew ittrattati (4,327 f'CANVAS u 5,807 f'CANVAS-R; total ta' 4,344 assenjati b'mod arbitrarju għal placebo u 5,790 għal canagliflozin) u tul medju ta' esponiment

ta' 149 ġimġha (223 ġimġha f'CANVAS u 94 ġimġha f'CANVAS-R). L-istat vitali inkiseb għal 99.6% tal-individwi fl-istudju kollha. L-età medja kienet ta' 63 sena u 64% kienu rġiel. Sitta u sittin fil-mija tal-individwi kellhom storja ta' mard kardjovaskulari stabbilit, b'56% li kellhom storja ta' mard koronarju, 19% b'mard ċerebrovaskulari, u 21% b'mard vaskulari periferali; 14% kellhom storja ta' insuffiċjenza tal-qalb.

Il-medja tal-HbA_{1c} fil-linja bażi kienet 8.2% u l-medja tat-tul ta' żmien tad-dijabete kienet 13.5 snin.

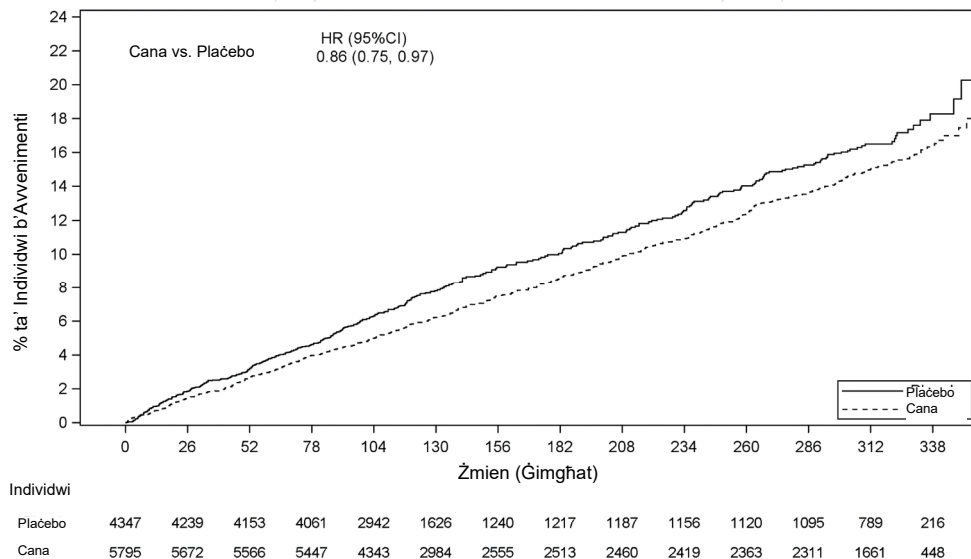
Kien jeħtieġ li l-pazjenti jkollhom eGFR > 30 mL/min/1.73 m² meta ddaħħlu fl-istudju. Il-funzjoni tal-kliewi fil-linja bażi kienet normali jew indebolita b'mod ħafif fi 80% tal-pazjenti u indebolita b'mod moderat f'20% tal-pazjent (medja tal-eGFR 77 mL/min/1.73 m²). Fil-linja bażi, il-pazjenti kienu ttrattati bi prodott mediċinali wiehed jew aktar ta' kontra d-dijabete inklużi metformin (77%), insulina (50%), u sulfonilurea (43%).

L-iskop finali primarju fil-Programm CANVAS kien iż-żmien għall-ewwel okkorrenza ta' MACE. Punti finali sekondarji fl-ittestjar tal-ipotesi kondizzjonali sekwenzjali kienu mortalità minn kull kawża u mortalità kardjovaskulari.

Pazjenti fil-gruppi kollettivi ta' canagliflozin (analizi kollettiva ta' canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, u canagliflozin miżjud minn 100 mg sa 300 mg) kellhom rata aktar baxxa ta' MACE meta mqabbla ma' placebo: 2.69 kontra 3.15 pazjent għal kull 100 sena ta' pazjent (HR tal-analizi kollettiva: 0.86; 95% CI (0.75, 0.97)).

Abbażi tal-plot Kaplan-Meier għall-ewwel okkorrenza ta' MACE, murija taħt, it-tnaqqis f'MACE fil-grupp ta' canagliflozin ġie osservat sa mill-Ġimġha 26 u nżamm matul il-bqija tal-istudju (ara Figura 1).

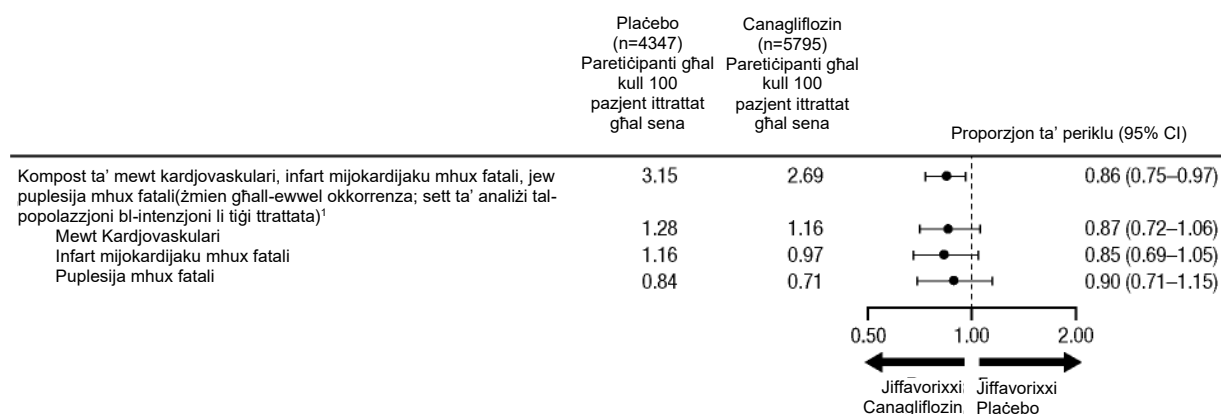
Figura 1: Żmien għall-ewwel okkorrenza ta' MACE



Kien hemm 2,011-il pazjent b'eGFR minn 30 sa < 60 mL/min/1.73 m². Is-sejbiet MACE fis-sottogruppi ta' 30 sa < 60 mL/min/1.73 m², 30 sa < 45 mL/min/1.73 m² u 45 sa < 60 mL/min/1.73 m² kienu konsistenti mas-sejbiet totali.

Kull komponent ta' MACE ikkontribwixxa b'mod pożittiv għall-kompost totali, kif muri f'Figura 2. Riżultati għad-dożi ta' 100 mg u 300 mg canagliflozin kienu konsistenti mar-riżultati għall-gruppi tad-doża kombinata.

Figura 2: Effett tat-trattament fuq l-iskop finali kompost primarju u l-komponenti tieghu



¹ Valur p għas-superjorità (2-sided) = 0.0158.

Mortalità minn kull kawża fil-Programm CANVAS

Fil-grupp ikkombinat ta' canagliflozin, l-HR għall-mortalità minn kull kawża kontra plaċebo kien 0.87; 95% CI (0.74, 1.01).

Insuffiċjenza tal-qalb li teħtieġ rikoverar l-isptar fil-Programm CANVAS

Canagliflozin naqqas ir-riskju ta' insuffiċjenza tal-qalb li tkun teħtieġ rikoverar l-isptar meta mqabbel mal-plaċebo (HR: 0.67; 95% CI (0.52, 0.87)).

Skopijiet finali renali fil-Programm CANVAS

Għaż-żmien tal-ewwel avveniment iġġudikat ta' nefropatija (kreatinina doppja fis-serum, ħtieġa ta' terapija ta' sostituzzjoni tal-kliwi, u mewt renali), l-HR kien 0.53 (95% CI: 0.33, 0.84) għal canagliflozin (0.15 avveniment għal kull 100 sena ta' pazjent) kontra plaċebo (0.28 avveniment għal kull 100 sena ta' pazjent). Barra minnhekk, canagliflozin naqqas il-progressjoni ta' albuminurja 25.8% kontra plaċebo 29.2% (HR: 0.73; 95% CI: 0.67, 0.79) f'pazjenti b'normoalbuminurja jew mikroalbuminurja fil-linja bażi.

Riżultati renali fl-istudju CREDENCE

L-effett ta' canagliflozin 100 mg fuq avvenimenti renali f'adulti b'dijabete tat-tip 2 u mard tal-kliwi mid-dijabete (DKD, diabetic kidney disease) bi stima tar-rata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli ta' (eGFR, estimated glomerular filtration rate) 30 sa < 90 mL/min/1.73 m² u albuminurja (> 300 sa 5,000 mg/g ta' kreatinina), ġie evalwat fil-Prova dwar Evalwazzjoni Klinika ta' Canagliflozin u Avvenimenti Renali f'Dijabete b'Nefropatija Stabbilita (CREDENCE, Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation Trial). Dan kien studju b'ħafna ċentri u ħafna nazzjonijiet, fejn la l-individwi li ntagħżlu b'mod każwali u lanqas l-investigaturi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża, immexxi mill-avvenimenti, ikkonrollat bi plaċebo, bi grupp parallel. L-istudju CREDENCE qabbel ir-riskju li wieħed ikollu DKD ddefinit b'ħala kompost ta' mard tal-kliwi fl-aħħar stadju, l-irduppar tal-kreatinina fis-serum u mewt renali jew kardjovaskulari, bejn canagliflozin 100 mg u plaċebo fuq sfond ta' trattamenti ta' kura standard għal DKD, inklużi inibitur tal-enzima li tikkonverti l-angiotensin (ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor) jew imblokkatur tar-riċettur ta' angiotensin (ARB, angiotensin receptor blocker). Canagliflozin 300 mg ma ġiex investigat f'dan l-istudju.

Fi CREDENCE, l-individwi ġew assenjati b'mod arbitrarju 1:1 għal canagliflozin 100 mg jew plaċebo, stratifikati permezz ta' test tal-eGFR 30 sa <45, 45 sa <60, 60 sa <90 mL/min/1.73 m². Trattament b'canagliflozin 100 mg tkompla f'pazjenti sakemm bdiet id-dijalisi jew f'każ ta' trapijant tal-kliwi.

Total ta' 4,397 individwu ġew trattati u esposti għal medja ta' 115-il ġimgħa. L-età medja kienet ta' 63 sena u 66% kienu rġiel.

Il-medja tal-HbA_{1c} fil-linja bażi kienet 8.3% u l-medjan ta' albumina/kreatinina fl-awrina fil-linja bażi kien 927 mg/g. L-aktar sustanzi antiiperglicemiċi (AHA, antihyperglycaemic agents) użati b'mod frekwenti fil-linjabażi kienu insulina (65.5%), biguanides (57.8%), u sulfonilureas (28.8%). Kważi l-individwi kollha (99.9%) kienu fuq ACEi jew ARB fl-għażla arbitrarja. Madwar 92% tal-individwi kienu fuq terapija kardjovaskulari (li ma jinkludux ACEi/ARBs) fil-linja bażi, b'madwar 60% li kienu qed jieħdu sustanza antitrombotika (inkluż acetylsalicylic acid) u 69% fuq statins.

Il-medja ta' eGFR fil-linja bażi kienet 56.2 mL/min/1.73 m² u madwar 60% tal-popolazzjoni kellhom eGFR ta' < 60 mL/min/1.73 m² fil-linja bażi. Il-proporzjon ta' individwi b'mard CV preċedenti kien 50.4%; 14.8% u kellhom storja ta' insuffiċjenza tal-qalb.

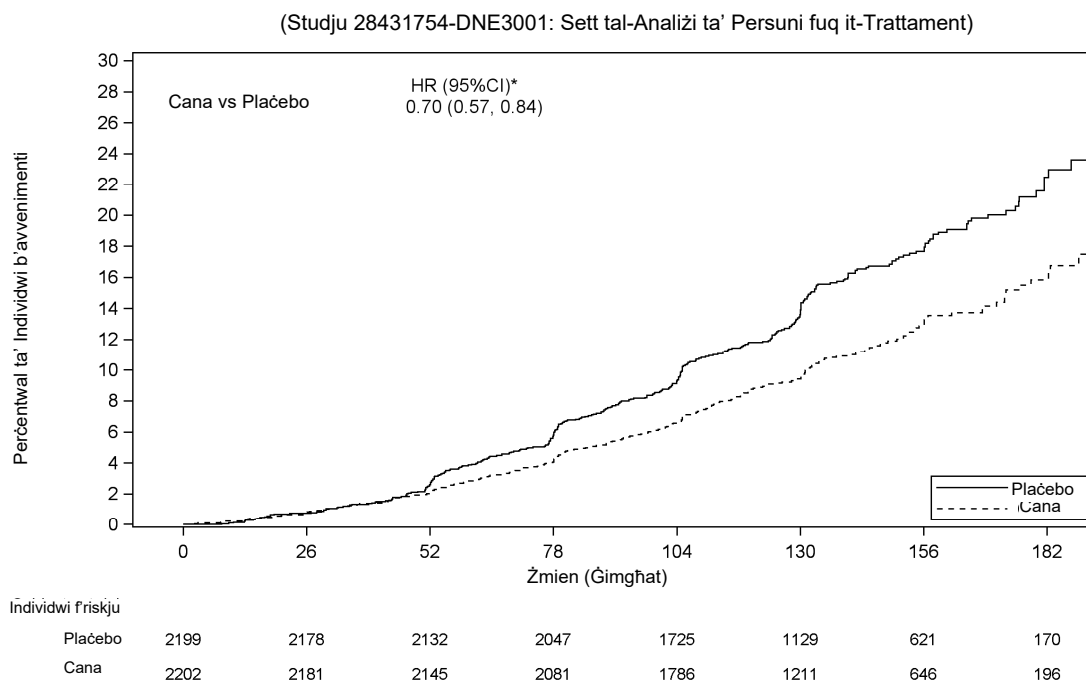
L-iskop kompost primarju fl-istudju CREDENCE kien iż-żmien sal-ewwel okkorrenza ta' ESKD (ddefinit bħala eGFR < 15 mL/min/1.73 m², il-bidu tad-dijalisi kronika jew trapjant tal-kliwi), irduppar tal-kreatinina fis-serum, u mewt renali jew CV.

Canagliflozin 100 mg naqqas b'mod sinifikanti r-riskju tal-ewwel okkorrenza tal-iskop primarju kompost ta' ESKD, l-irduppar tal-kreatinina fis-serum, u mewt renali jew CV [p<0.0001; HR: 0.70; 95% CI: 0.57, 0.84] (ara Figura 4). L-effett tat-trattament kien konsistenti fis-sottogruppi kollha, inklużi t-tliet strata ta' eGFR u individwi bi storja ta' mard CV jew minghajru.

Abbażi tal-plot Kaplan-Meier għaż-żmien tal-ewwel okkorrenza tal-iskop finali kompost primarju li qed jintwera taħt, l-effett tat-trattament kien evidenti u beda minn Ġimgħa 52 b'canagliflozin 100 mg u inżamm sat-tmiem tal-istudju (ara Figura 3).

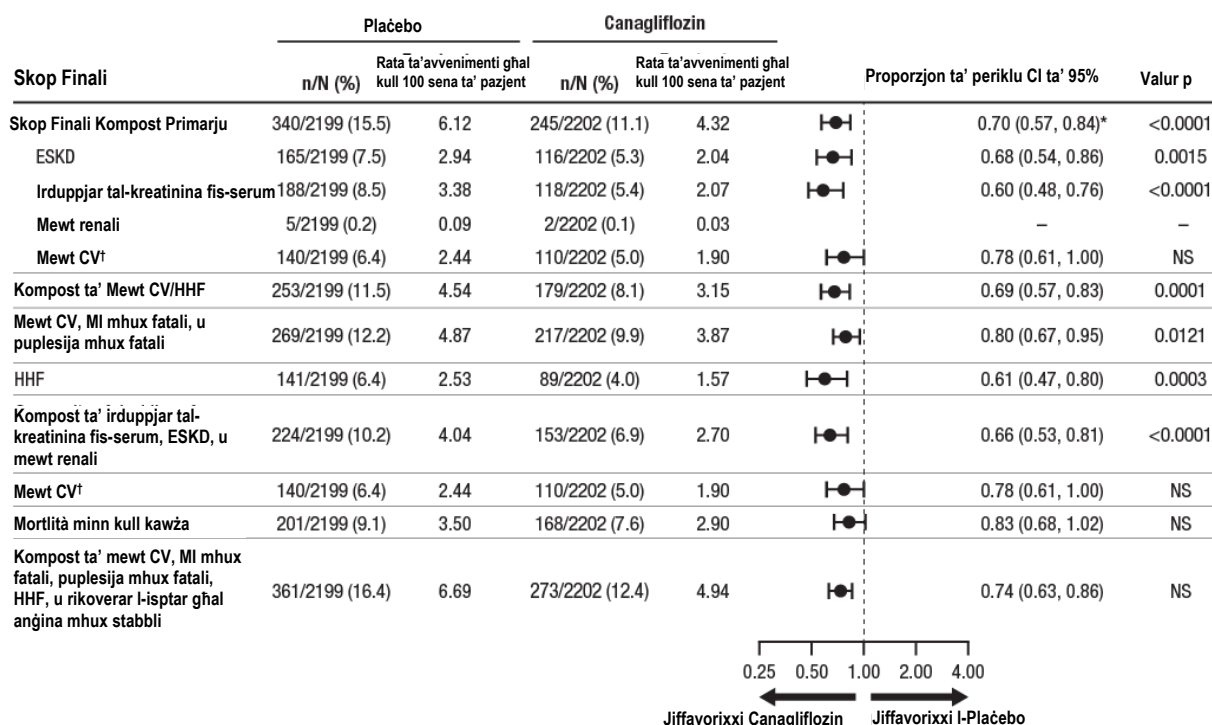
Canagliflozin 100 mg naqqas b'mod sinifikanti r-riskju ta' skopijiet finali sekondarji kardjovaskulari, kif muri f'Figura 4.

Figura 3: CREDENCE: Żmien sal-ewwel okkorrenza tal-iskop finali kompost primarju



* 95% RCI (Repeated Confidence Interval – Intervall ta' Kunfidenza Ripetut) għall-iskop finali primarju b'rata ta' żball tat-tip 1 family wise ikkontrollat fil-livell ta' sinifikanza 2-sided ta' 0.05.

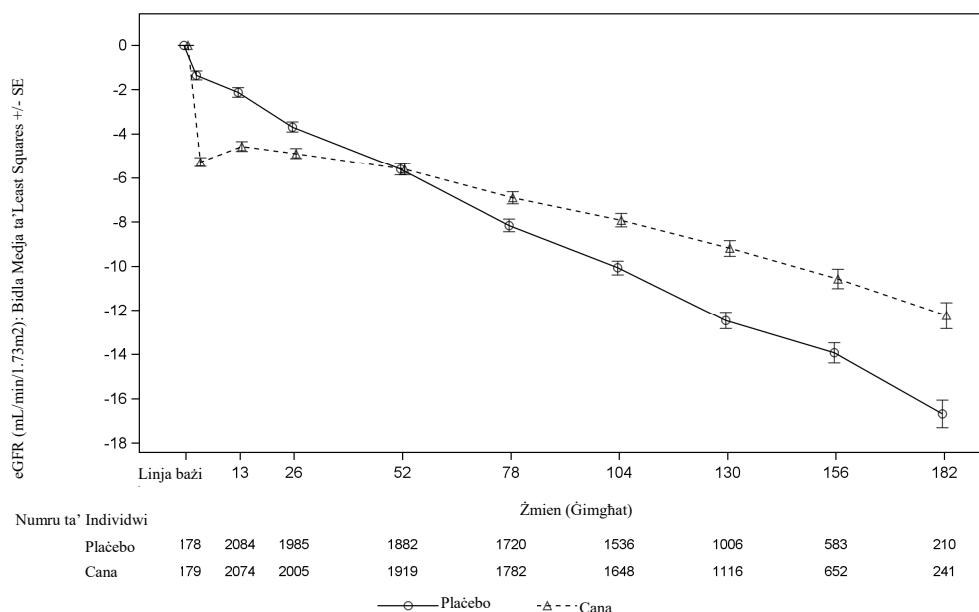
Figura 4: Effett tat-trattament għall-iskop finali kompost primarju u l-komponenti tiegħu u skopijiet finali sekondarji



CI - confidence interval, intervall ta' kunfidenza; ESKD - end stage kidney disease, mard tal-kliwi fl-ahhar stadij; CV - cardiovascular, kardjovaskulari; NS - not significant, mhux sinifikanti; HHF - hospitalisation for heart failure, rikoverar l-isptar minhabba insuffiċjenza tal-qalb; MI - myocardial infarction, infart mijokardjaku.
 *95% RCI (repeated confidence interval - intervall ta' kunfidenza ripetut) għall-iskop finali primarju b'rata ta' żball tat-tip 1 family wise ikkontrollata fil-livell ta' sinifikanza 2-sided ta' 0.05.
 †Ittestjar tal-iskopijiet finali primarji u sekondarji tal-effikaċja sar bl-użu ta' livell alfa 0.022 u 0.038 2 sided, rispettivament.
 Mewt CV† qed tigi pprezentata kemm bħala komponent tal-iskop finali kompost primarju u l-iskop finali sekondarju li sarilhom ittestjar formali tal-ipotesi.

Kif muri f'Figura 5, l-eGFR f'pazienti trattati bil-placebo urew tnaqqis lineari progressiv maż-żmien; f'kuntrast, il-grupp ta' canagliflozin wera tnaqqis akut f'Gimgha 3, segwit minn tnaqqis attenwat maż-żmien; wara Gimgha 52, il-medja ta' tnaqqis ta' LS f'eGFR kien inqas fil-grupp ta' canagliflozin milli fil-grupp tal-placebo u l-effett tat-trattament inżamm sat-tmiem tat-trattament.

Figura 5: Bidla medja f'LS mil-linja bażi f'eGFR maż-żmien (sett ta' analiżi fuq it-trattament)



Fi CREDENCE, ir-rata ta' incidenza għal avvenimenti avversi marbuta mal-kliwi kienet inqas fil-grupp ta' canagliflozin 100 mg meta mqabbla mal-grupp ta' placebo (5.71 u 7.91 għal kull 100 sena ta' trattament ta' pazjent f'canagliflozin 100 mg u placebo, rispettivament).

Popolazzjoni pedjatrika

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' canagliflozin hija essenzjalment tixxiebah f'individwi f'saħħithom u pazjenti b'dijabete tat-tip 2. Wara għoti ta' doża waħda ta' 100 mg u 300 mg mill-ħalq f'individwi f'saħħithom, canagliflozin ġie assorbit malajr, bl-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma (T_{max} medjan) jseħhu minn siegħa sa sagħtejn wara d-doża. Is- C_{max} u l-AUC ta' canagliflozin fil-plażma żdiedu b'mod fi proporzjon mad-doża minn 50 mg sa 300 mg. Il-*half-life* terminali apparenti ($t_{1/2}$) (espressa bħala medja $\pm$ *standard deviation*) kienet 10.6 ± 2.13 sigħat u 13.1 ± 3.28 sigħat għad-doži ta' 100 mg u 300 mg, rispettivament. L-istat fiss intlaħaq wara 4 ijiem sa 5 ijiem ta' għoti ta' doża darba kuljum b'canagliflozin 100 mg sa 300 mg. Canagliflozin ma weriex farmakokinetika li tiddependi mill-ħin, u akkumula fil-plażma sa 36% wara ħafna doži ta' 100 mg u 300 mg.

Assorbiment

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

Distribuzzjoni

Il-medja tal-volum ta' distribuzzjoni ta' canagliflozin fl-istat fiss wara infużjoni waħda fil-vina f'individwi f'saħħithom kienet 83.5 litru, li tissuggerixxi distribuzzjoni estensiva fit-tessuti. Canagliflozin jintrabat b'mod estensiv mal-proteini fil-plażma (99%), l-aktar mal-albumina. L-irbit mal-proteini huwa indipendenti mill-konċentrazzjonijiet ta' canagliflozin fil-plażma. L-irbit mal-proteini tal-plażma ma jinbidilx b'mod sinifikanti f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi jew tal-fwied.

Bijotransformazzjoni

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

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

Eliminazzjoni

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

Madwar 33% mid-doża radjutikkettata mogħtija tneħħiet fl-awrina, l-bieċa l-kbira bħala metaboliti *O*-glukuronajd (30.5%). Inqas minn 1% mid-doża tneħħiet bħala canagliflozin mhux mibdul fl-awrina.

Tnehhija mill-kliewi tad-doži ta' 100 mg u 300 mg ta' canagliflozin kienet fuq medda minn 1.30 mL/min sa 1.55 mL/min.

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

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

Studju open-label, b'doża wahda evalwa l-farmakokinetika ta' canagliflozin 200 mg f'individwi bi gradi differenti ta' indeboliment tal-kliewi (klassifikati bl-użu ta' CrCl imsejsa fuq l-ekwazzjoni ta' Cockcroft-Gault) mqabbla ma' individwi f'saħħithom. L-istudju inkluda 8 individwi b'funzjoni normali tal-kliewi (CrCl $\geq$ 80 mL/min), 8 individwi b'indeboliment ħafif tal-kliewi (CrCl 50 mL/min sa < 80 mL/min), 8 individwi b'indeboliment moderat tal-kliewi (CrCl 30 mL/min sa < 50 mL/min), u 8 individwi b'indeboliment qawwi tal-kliewi (CrCl < 30 mL/min) kif ukoll 8 individwi b'ESKD fuq id-dijalizi tad-demem.

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

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

Indeboliment tal-fwied

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

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

Anzjani

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Popolazzjoniet speċjali oħra

Farmakoġenetika

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

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

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

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

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

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

Fi studju ta' żvilupp qabel u wara t-twelid, canagliflozin mogħti lill-firien nisa mill-jum 6 ta' ġestazzjoni sa jum 20 ta' treddiġh wassal għal tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-frieh irġiel u nisa b'dożi > 30 mg/kg/jum (esponimenti ta' ≥ 5.9 darbiet l-esponiment uman għal canagliflozin bl-MHRD) tossiċi għall-omm. It-tossiċità fl-omm kienet limitata għal tnaqqis fiż-żieda tal-piż tal-ġisem.

Studju f'firien żgħażaġh fejn canagliflozin ingħata minn jum 21 sa jum 90 wara t-twelid ma weriex zieda fis-sensittività meta tqabbel mal-effetti osservati fil-firien adulti. Madankollu, ġiet innutata dilatazzjoni tal-pelvi tal-kilwa f'livell fejn ma jiġi Osservat l-Ebda Effett (NOEL - *No Observed Effect Level*) b'esponimenti ta' 2.4 drabi aktar u 0.5 drabi aktar mill-esponimenti kliniċi b'dożi ta' 100 mg u 300 mg, rispettivament, u ma marritx kompletament lura għan-normal fi żmien il-perjodu ta' madwar xahar ta' rkupru. Sejbiet persistenti fil-kliewi tal-firien żgħażaġh jistgħu wisq probabbli jiġu attribwiti għal tnaqqis fil-hila tal-kilwa tal-far li qed tiżviluppa li timmaniġġa ż-żidiet fil-volumi tal-awrina minhabba canagliflozin, għaliex il-maturazzjoni funzjonali tal-kilwa tal-far tkompli sejra sal-età ta' 6 ġimgħat.

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Lactose
Microcrystalline cellulose
Hydroxypropyl cellulose
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate

Kisja tar-rita

Invokana 100 mg pilloli miksijin b'rita

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

Invokana 300 mg pilloli miksijin b'rita

Poly(vinyl alcohol)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 3350
Talc

6.2 Inkompatabbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

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

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

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

Invokana 100 mg pilloli miksijin b'rita

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

Invokana 300 mg pilloli miksijin b'rita

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

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta' Novembru 2013
Data tal-ahhar tiġdid: 26 ta' Lulju 2018

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

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

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

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

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

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Invokana 100 mg pilloli miksijin b'rita

Invokana 300 mg pilloli miksijin b'rita

canagliflozin

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Lactose.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

10 x 1 pilloli miksija b'rita

30 x 1 pillola miksija b'rita

90 x 1 pillola miksija b'rita

100 x 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

EU/1/13/884/001 (100 mg – 10 pilloli x1 miksija b'rita)
EU/1/13/884/002 (100 mg – 30 pillola x1 miksija b'rita)
EU/1/13/884/003 (100 mg – 90 pillola x1 miksija b'rita)
EU/1/13/884/004 (100 mg – 100 pillola x1 miksija b'rita)
EU/1/13/884/005 (300 mg – 10 pillola x1 miksija b'rita)
EU/1/13/884/006 (300 mg – 30 pillola x1 miksija b'rita)
EU/1/13/884/007 (300 mg – 90 pillola x1 miksija b'rita)
EU/1/13/884/008 (300 mg – 100 pillola x1 miksija b'rita)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

invokana 100 mg
invokana 300 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC
SN
NN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Invokana 100 mg pilloli
Invokana 300 mg pilloli
canagliflozin

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

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Invokana 100 mg pilloli miksijin b'rita

Invokana 300 mg pilloli miksijin b'rita

canagliflozin

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

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

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Invokana u għalxiex jintuża

Invokana fih is-sustanza attiva canagliflozin li tagħmel parti minn grupp ta' mediċini msejja "mediċini li jbaxxu l-glukows fid-demm."

Invokana jintuża:

- biex jitratta adulti b'dijabete tat-tip 2.

Din il-mediċina taħdem billi żżid l-ammont ta' zokkor li jitneħħa minn ġol-ġisem tiegħek mal-awrina. Dan inaqqas l-ammont ta' zokkor fid-demm tiegħek u jista' jgħin biex jevita mard tal-qalb f'pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 2 (T2DM). Huwa jgħin ukoll biex idewwem il-funzjoni tal-kliewi milli tiddeterjora f'pazjenti b'T2DM permezz ta' mekkaniżmu li jmur lil hinn mit-tnaqqis tal-glukożju fid-demm.

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

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

X'inhu dijabete tat-tip 2?

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

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Invokana

Tihux Invokana

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek qabel tiehu Invokana, u matul it-trattament:

- dwar dak li tista' tagħmel biex tevita d-deidrazzjoni (ara sezzjoni 4 għal sinjali ta' deidratazzjoni).
- jekk inti għandek dijabete tat-tip 1 minhabba li Invokana m'għandux jintuża biex jikkura din il-kundizzjoni.
- jekk ikollok telf ta' piż f'daqqa, thossok imdardar/ra jew tirremetti, ikollok uġiġh fl-istonku, għatx eċċessiv, tehid tan-nifs mġaġġel u fil-fond, konfużjoni, xejra ta' nġhas jew għeja mhux normali, nifs b'riha helwa, toġhma helwa jew toġhma ta' metall f'halqek jew riha differenti fl-awrina jew fl-għaraq tiegħek, kellem tabib jew mur l-eqreb sptar immedjatament. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjal ta' "ketoacidozi tad-dijabete" – problema rari iżda serja, li xi drabi tkun ta' theddida għall-ħajja li jista' jkollok mid-dijabete minhabba żieda fil-livelli ta' "sustanzi marbuta mal-keton" fl-awrina jew fid-demm, li jidhru fit-testijiet. Ir-riskju li tiżviluppa ketoacidozi tad-dijabete jista' jiżdied minn sawm fit-tul, konsum eċċessiv ta' alkohol, deidratazzjoni, tnaqqis f'daqqa fid-doża tal-insulina, jew żieda fil-ħtieġa tal-insulina minhabba operazzjoni serja jew mard serju.
- jekk se jkollok operazzjoni serja jew proċedura li teħtieġ sawm fit-tul, staqsi lit-tabib tiegħek jekk għandekx bżonn tieqaf tiehu Invokana u meta għandek terga' tibdiha.
- jekk inti għandek ketoacidozi tad-dijabete (kumplikazzjoni tad-dijabete b'zokkor għoli fid-demm, telf ta' piż f'daqqa, dardir, jew rimettar). Invokana m'għandux jintuża biex jikkura din il-kundizzjoni.
- jekk inti għandek problemi serji fil-kliewi jew qiegħed/qegħda fuq id-dijalizi.
- jekk inti għandek problemi serji fil-fwied.
- jekk inti qatt kellek mard serju tal-qalb jew jekk inti għaddietek puplesija.
- jekk inti qiegħed fuq medicini biex ibaxxulek il-pressjoni jew qatt kellek pressjoni baxxa. Aktar informazzjoni hija mogħtija taħt f'"Medicini oħra u Invokana".
- jekk qatt kellek amputazzjoni fir-rigħel.
- Huwa importanti li tiċċekkja saqajk b'mod regolari u ssegwi xi pariri oħra li nġhatajt mill-professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek dwar il-kura tas-saqajn u idratazzjoni adegwata. Inti għandek tavża lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinnota xi feriti jew telf ta' kulur, jew jekk ikollok xi sensittività jew uġiġh f'saqajk. Xi studji jindikaw li t-tehid ta' canagliflozin jista' jkun li kkontribwixxa għar-riskju ta' amputazzjoni fir-rigħel (l-aktar amputazzjonijiet ta' saba tas-sieq u nofs is-sieq).
- Kellem lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tiżviluppa taħlita ta' sintomi ta' wġiġh, sensittività, ħmura, jew neffa tal-ġenitali jew taż-żona bejn il-ġenitali u l-anus flimkien ma' deni jew sensazzjoni li ma tiflahx. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjal ta' infezzjoni rari iżda serja jew saħansitra ta' periklu għall-ħajja, msejha fasciitis nekrotika tal-perineum jew kankrena ta' Fournier li teqred it-tessut ta' taħt il-ġilda. Il-kankrena ta' Fournier trid tiġi trattata immedjatament.
- jekk għandek sinjali ta' infezzjoni bil-ħmira fil-ġenitali bħal irritazzjoni, ħakk, tisfija jew riha mhux tas-soltu.
- jekk għandek infezzjoni bid-deni serja fil-kliewi jew fl-apparat tal-awrina. It-tabib jista' jitolbok tieqaf tiehu Invokana sakemm jgħaddilek.

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

Funzjoni tal-kliewi

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

Zokkor fl-awrina

Minhabba l-mod kif taħdem din il-medicina, l-awrina tieghek se taghti rżultat pożittiv għaz-zokkor (*glukows*) waqt li inti tkun fuq din il-medicina.

Tfal u adolexxenti

Invokana mhuwiex rrakkomanadat għal tfal u adolexxenti ta' taħt it-18-il sena.

Medicini ohra u Invokana

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

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

- medicini ohra kontra d-dijabete - insulina jew xi sulphonylurea (bħal glimepiride jew glipizide) – it-tabib tieghek jista' jkun irid inaqqaslek id-doża biex jevita li l-livell taz-zokkor fid-demm tieghek jitbaxxa wisq (ipoglicemija)
- medicini li jintużaw biex ibaxxulek il-pressjoni, inkluż dijuretici (medicini użati biex jitneħħew livelli ta' ilma żejjed fil-ġisem, magħrufin ukoll bħala pilloli tal-“pipi”) minhabba li anke din il-medicina tista' tbaxxilek il-pressjoni billi tneħħi livelli ta' ilma żejjed mill-ġisem. Sinjali possibbli li inti qed titef wisq fluwidu minn ġismek huma elenkati f'sezzjoni 4.
- St. John's wort (medicina magħmula mill-ħxejjex biex tikkura depressjoni)
- carbamazepine, phenytoin, jew phenobarbital (medicini li jintużaw biex jikkontrollaw l-aċċessjonijiet)
- lithium (medicina użata biex titratta diżordni bipolari)
- efavirenz jew ritonavir (medicina li tintuża biex tikkura infezzjoni bl-HIV)
- rifampicin (antibijotiku li jintuża biex jikkura t-tuberkulozi)
- cholestyramine (medicina li tintuża biex tnaqqas il-livelli tal-kolesterol fid-demm). Ara sezzjoni 3, “Kif għandek tiehu din il-medicina”.
- digoxin jew digitoxin (medicini li jintużaw għal ċerti problemi tal-qalb). Il-livell ta' digoxin jew digitoxin fid-demm tieghek jista' jkollu bżonn jiġi ċċekkjat jekk dawn jittieħdu ma' Invokana.
- dabigatran (medicina li traqqaq id-demm biex tnaqqas ir-riskju li jifforma tagħqid tad-demm).

Tqala u treddigh

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

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

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

Invokana fih lactose

Jekk it-tabib tiegħek qallek li inti għandek intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, kellem lit-tabib tiegħek qabel tiegħu din il-medicina.

Invokana fih sodium

Din il-medicina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, li tista' tghid hija bażikament 'bla sodium'.

3. Kif għandek tiegħu Invokana

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

Kemm għandek tiegħu

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

Kif għandek tiegħu din il-medicina

- Ibla' l-pillola shiha mal-ilma.
- Inti tista' tiegħu l-pillola tiegħek mal-ikel jew minghajru. L-aħjar li tiegħu l-pillola tiegħek qabel l-ewwel ikla tal-jum.
- Ipprova hu l-pillola fl-istess hin kuljum. Dan jgħinek biex tiftakar tohdha.
- Jekk it-tabib tiegħek ordnalek canagliflozin flimkien ma' kwalunkwe sustanza li tissekwestra l-aċidu tal-'bile' bħal cholestyramine (medicini biex ibaxxu l-kolesterol) inti għandek tiegħu canagliflozin mill-inqas siegħa qabel jew minn 4 sigħat sa 6 sigħat wara s-sustanza li tissekwestra l-aċidu tal-bile.

It-tabib tiegħek jista' jordnalek Invokana flimkien ma' medicina oħra li tbaxxi l-glukows. Ftakar hu l-medicini kollha kif qallek it-tabib tiegħek biex tikseb l-aħjar riżultati għal saħħtek.

Dieta u eżerċizzju

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

Jekk tiegħu Invokana aktar milli suppost

Jekk tiegħu aktar minn din il-medicina milli suppost, kellem tabib jew mur l-eqreb spartar immedjatament.

Jekk tinsa tiegħu Invokana

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

Jekk tiegħaf tiegħu Invokana

Il-livell taz-zokkor fid-demm tiegħek jista' joghla jekk inti tiegħaf tiegħu din il-medicina. Tiqafx tiegħu din il-medicina minghajr mal-ewwel tkellem lit-tabib tiegħek.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Tkomplix tiehu Invokana u kellem tabib jew mur fl-eqreb sptar immedjatament jekk inti jkollok xi wiehed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin:

Reazzjoni allergika severa (rari, tista' taffettwa sa persuna wahda minn kull 1,000)

Sinjali possibbli ta' reazzjoni allergika jistgħu jinkludu:

- nefha tal-wiċċ, xofftejn, ħalq, ilsien, jew griżmejn li tista' twassal għal diffikultà biex tiehu n-nifs jew biex tibra'.

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

Dawn huma s-sinjali ta' ketoacidożi tad-dijabete (ara wkoll sezzjoni 2):

- zieda fil-livelli ta' "sustanzi marbuta mal-keġon" fl-awrina jew fid-demem tiegħek
- telf ta' piż f'daqqa
- thossok imdardar jew tirremetti
- uġiġh fl-istonku
- għatx eċċessiv
- tehid tan-nifs mgħaġġel u fil-fond
- konfużjoni
- xejra ta' nġhas jew gheja mhux tas-soltu
- nifs b'riha ħelwa, toġhma ħelwa jew toġhma ta' metall f'ħalqek jew riha differenti fl-awrina jew fl-għaraq tiegħek.

Dan jista' jsehh irrispettivament mill-livell tal-glukows fid-demem tiegħek. Ketoacidożi tad-dijabete tista' ssehh aktar frekwenti meta l-funzjoni tal-kliwi tmur għall-agħar. It-tabib jista' jiddeċiedi li jwaqqaf it-trattament b'Invokana b'mod temporanju jew permanenti.

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

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

Sinjali possibbli ta' deidratazzjoni huma:

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

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

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

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

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

- vista mċajpra
- xufftejn inigġzu
- roġħda, għaraq, tidher musfar
- bidla fil-burdata jew thossok ansjuż/a jew konfuż/a.

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

Infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina (komuni, jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Dawn huma sinjali ta' infezzjoni severa fl-apparat tal-awrina, eż.:
 - deni u/jew tkexkix ta' bard
 - thoss hruq meta tagħmel l-awrina
 - uġiġħ f' dahrek jew fil-ġenb ta' qaddek.

Għalkemm mhux komuni, jekk tara demm fl-awrina tiegħek, għid lit-tabib tiegħek immendjatement.

Effetti sekondarji ohra:**Komuni hafna (tista' taffettwa aktar minn persuna wahda minn kull 10)**

- infezzjoni bil-ħmira fil-vagina.

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10)

- raxx jew ħmura fil-pene jew fil-ġilda li tixxammar (infezzjoni bil-ħmira)
- tibdil fl-għamil tal-awrina (inkluż tagħmel l-awrina b'mod aktar frekwenti jew f'ammonti akbar, b'żonn uġenti li tagħmel l-awrina, b'żonn li tagħmel l-awrina bil-lejl)
- stitikezza
- thossok bil-għatx
- dardir
- testijiet tad-demm jistghu juru tibdil fil-livelli tax-xaħam fid-demm (kolesterol) u żidiet fl-ammont ta' ċelloli ħomor tad-demm fid-demm tiegħek (ematocrit).

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

- raxx jew ġilda ħamra – dawn jistghu jkun bil-ħakk u jinkludu hotob imqabbża, tnixxija ta' fluwidu jew infafet
- ħorriqija
- testijiet tad-demm jistghu juru tibdil marbut mal-funzjoni tal-kliwi (żieda fil-kreatinina jew fil-urea) jew ma' żieda fil-potassium
- testijiet tad-demm jistghu juru żieda fil-livell ta' fosfat fid-demm tiegħek
- ksur fl-għadam.
- insufficjenza tal-kliwi (l-aktar bħala konsegwenza ta' wisq telf ta' fluwidu mill-ġisem tiegħek).
- amputazzjonijiet fir-riġel (l-aktar ta' saba' tas-sieq) speċjalment jekk inti qiegħed f'riskju kbir ta' mard tal-qalb.
- fimosi – diffikultà biex tiġbed il-ġilda l-isfel minn madwar ir-ras tal-pene.
- reazzjonijiet fil-ġilda wara esponiment għad-dawl tax-xemx.

Mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli)

- fasciitis nekrotika tal-perineum jew kankrena ta' Fournier, infezzjoni serja tat-tessut artab tal-ġenitali jew taż-żona bejn il-ġenitali u l-anus.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhuwiex elenkat f'dan il-foljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Invokana

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

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

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tużax Invokana jekk il-pakkett fih xi ħsara jew għandu sinjali ta' tbaġħbis.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Invokana

- Is-sustanza attiva hija canagliflozin.
 - Kull pillola fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 100 mg jew 300 mg ta' canagliflozin.
- Is-sustanzi l-oħra huma:
 - qalba tal-pillola: lactose (ara sezzjoni 2 'Invokana fih lactose'), microcrystalline cellulose, hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodium u magnesium stearate.
 - kisja tar-rita: poly(vinyl alcohol), titanium dioxide (E171), macrogol 3350 u talc. Il-pillola ta' 100 mg fiha wkoll iron oxide isfar (E172).

Kif jidher Invokana u l-kontenut tal-pakkett

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

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

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

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

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

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

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

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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