

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Invokana 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Invokana 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Invokana 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab kanaglifloosinhemihüdraati koguses, mis vastab 100 mg kanaglifloosinile.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks tablett sisaldab 39,2 mg laktoosi.

Invokana 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab kanaglifloosinhemihüdraati koguses, mis vastab 300 mg kanaglifloosinile.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks tablett sisaldab 117,78 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Invokana 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tablett on kollane, kapslikujuline, ligikaudu 11 mm pikk, toimeainet kiiresti vabastav ja õhukese polümeerikattega, ühel küljel on märgistus „CFZ” ja teisel küljel „100”.

Invokana 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tablett on valge, kapslikujuline, ligikaudu 17 mm pikk, toimeainet kiiresti vabastav ja õhukese polümeerikattega, ühel küljel on märgistus „CFZ” ja teisel küljel „300”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Invokana on näidustatud ebapiisavalt kontrollitud 2. tüüpi suhkurtõve raviks täiskasvanutele lisaks dieedile ja füüsilisele koormusele:

- monoteraapiana, kui metformiin ei sobi talumatuse või vastunäidustuste tõttu;
- täiendava ravina lisaks teistele suhkurtõve ravimitele.

Uuringutulemused, mis puudutavad kombinatsioonraviseid, mõju glükeemilisele kontrollile, kardiovaskulaarsetele ja renaalsetele sündmustele, ning uuritud populatsioonide andmed vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Kanaglifloosiini soovitatav algannus on 100 mg üks kord ööpäevas. Patsientidel, kes taluvad üks kord ööpäevas manustatavat kanaglifloosiini annust 100 mg, kelle hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (eGFR) on ≥ 60 ml/min/1,73 m² või CrCl ≥ 60 ml/min ja kes vajavad tugevamat glükeemilist kontrolli, võib annust suurendada 300 mg kanaglifloosiinini üks kord ööpäevas (vt lõik 4.4). Soovitused annuse kohandamiseks vastavalt eGFR väärtusele: vt tabel 1.

Ettevaatlik tuleb olla, kui annust suurendatakse patsientidel vanuses ≥ 75 aasta, teadaolevalt kardiovaskulaarse haigusega patsientidel või patsientidel, kellel kanaglifloosiiniga indutseeritud diurees tekitab riski (vt lõik 4.4). Vähenenud vedelikumahuga patsientidel soovitatakse see seisund korrigeerida enne ravi alustamist kanaglifloosiiniga (vt lõik 4.4).

Kui kanaglifloosiini kasutatakse täiendava ravina koos insuliini või insuliini sekretsiooni suurendava ravimiga (nt sulfonüüluurea), võib hüperglükeemia riski vähendamiseks kaaluda insuliini või insuliini sekretsiooni suurendava ravimi väiksemat annust (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Patsientide erirühmad

Eakad (≥ 65 -aastased)

Tuleb arvestada neerutalitlust ja vedelikumahu vähenemise riski (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus

Diabeetilise neeruhaiguse raviks tuleb kasutada lisaks standardravile (nt AKE inhibiitorid või ARB-d) kanaglifloosiini annust 100 mg üks kord ööpäevas (vt tabel 1). Kuna kanaglifloosiini efektiivsus glükeemia alandamisel on mõõduka neerukahjustusega patsientidel vähenenud ja raske neerukahjustusega patsientidel tõenäoliselt puudub, siis tuleb täiendava glükeemilise kontrolli vajadusel kaaluda teiste hüperglükeemiavastaste ravimite lisamist. Soovitused annuse kohandamiseks vastavalt eGFR väärtusele: vt tabel 1.

Tabel 1. Soovitused annuse kohandamiseks^a

| eGFR (ml/min/1,73 m ²) või CrCl (ml/min) | Kanaglifloosiini ööpäevane koguanus |
|---|--|
| ≥ 60 | Alustada annusega 100 mg. Patsientidel, kes taluvad annust 100 mg, aga vajavad täiendavat glükeemilist kontrolli, saab annust suurendada 300 mg-ni. |
| 30 kuni $< 60^b$ | Kasutada annust 100 mg. |
| $< 30^{b,c}$ | Jätkata annusega 100 mg patsientidel, kes juba võtavad Invokanat. ^d Ravi Invokanaga ei tohi alustada. |

^a vt lõigud 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2.

^b Kui vajalik on täiendav glükeemiline kontroll, tuleb kaaluda teiste hüperglükeemiavastaste ravimite lisamist.

^c Uriini albumiini/kreatiini suhe > 300 mg/g

^d Jätkata annustamist kuni dialüüsini või neerusiirdamiseni.

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Kanaglifloosiini ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel ja selle kasutamine ei ole nendel patsientidel soovitatav (vt lõik 5.2).

Lapsed

Kanaglifloosiini ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne

Invokanat tuleb võtta suu kaudu üks kord ööpäevas, soovitatavalt enne päeva esimest söögikorda. Tabletid tuleb alla neelata tervelt.

Kui annus jääb vahele, tuleb see võtta kohe, kui patsiendile meelde tuleb, siiski ei tohi samal päeval topeltannust võtta.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neerukahjustus

Kanaglifloosiini efektiivsus glükeemilise kontrolli tagamisel sõltub neerufunktsioonist ja selle efektiivsus on vähenenud mõõduka neerukahjustusega patsientidel, ja tõenäoliselt puudub tõsise neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.2).

Patsientidel, kelle eGFR on < 60 ml/min/1,73 m² või CrCl < 60 ml/min, teatati suuremast vedelikumahu vähenemisest tingitud kõrvaltoimete (nt posturaalne pearinglus, ortostaatiline hüpotensioon, hüpotensioon) esinemisest, eriti annusega 300 mg. Veel teatati sellistel patsientidel rohkematest suurenenud kaaliumisisalduse juhtudest ja seerumi kreatiniini ning vere ureaalämmastiku (BUN-i) ulatuslikumast suurenemisest (vt lõik 4.8).

Seetõttu tuleb piirduda kanaglifloosiini annusega 100 mg üks kord ööpäevas nendel patsientidel, kelle eGFR on < 60 ml/min/1,73 m² või CrCl < 60 ml/min (vt lõik 4.2).

Sõltumata eGFR eelnevast ravist esines kanaglifloosiiniga ravitud patsientidel eGFR algne järsk vähenemine, mis seejärel aja jooksul veel veidi langes (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Neerutalitlust soovitatakse jälgida järgmiselt:

- enne ravi alustamist kanaglifloosiiniga ja seejärel vähemalt kord aastas (vt lõigud 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2);
- enne ravi alustamist teiste ravimitega, mis võivad halvendada neerutalitlust, ja seejärel perioodiliselt.

On olemas kogemus kanaglifloosiini kasutamisega nii albuminuuriaga kui ka ilma albuminuuriata diabeetilise neeruhaiguse (eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m²) ravis. Kuigi kasu said mõlema rühma patsiendid, võib albuminuuriaga patsientidel kanaglifloosiini kasutamisest saadav kasu olla suurem.

Kasutamine patsientidel, kellel esineb vedelikumahu vähenemisega seotud kõrvaltoimete risk

Oma toimetehhanismi tõttu kanaglifloosiin suurendades glükoosi eritumist uriiniga (UGE) indutseerib osmootset diureesi, mis võib vähendada intravaskulaarset mahtu ja langetada vererõhku (vt lõik 5.1). Kanaglifloosiini kontrollitud kliinilistes uuringutes täheldati vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete (nt posturaalne pearinglus, ortostaatiline hüpotensioon või hüpotensioon) sagenemist rohkem 300 mg annusega ja need esinesid sagedamini esimese kolme kuu jooksul (vt lõik 4.8).

Ettevaatlik tuleb olla patsientidega, kellel kanaglifloosiinist põhjustatud vererõhu langus võib kujutada riski, nagu patsiendid, kellel on teadaolev kardiovaskulaarne haigus, patsiendid, kelle eGFR on < 60 ml/min/1,73 m², antihüpertensiivset ravi saavad patsiendid, kellel on anamneesis hüpotensioon, patsiendid, kes saavad diureetikume või eakad patsiendid (≥ 65 -aastased) (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Vähenenud vedelikumahu tõttu täheldati tavaliselt väikest keskmist eGFR-i vähenemist esimese 6 nädala jooksul pärast ravi alustamist kanaglifloosiniga. Patsientidel, kes on tundlikud ülalkirjeldatud suurema intravaskulaarse mahu vähenemise suhtes, täheldati mõnikord suuremaid eGFR-i vähenemisi (> 30%), mis seejärel paranesid ja nõudsid harva ravi katkestamist kanaglifloosiniga (vt lõik 4.8).

Patsientidele tuleb öelda, et nad teataksid vedelikumahu vähenemise sümptomitest. Kanaglifloosini ei soovitata lingudiureetikume saavatele patsientidele (vt lõik 4.5) või vähenenud vedelikumahuga, nt ägedast haigusest tingitud (nagu gastrointestinaalne haigus) patsientidele.

Kui kanaglifloosini saavatel patsientidel esinevad seisundid, mis võivad viia vedelikumahu vähenemisele (nagu mao-seedetrakti haigus), soovatakse hoolikalt jälgida vedelikumahtu (nt füüsiline läbivaatus, vererõhu mõõtmised, laboratoorsed analüüsid, sealhulgas neerutalitluse testid) ja seerumi elektrolüüte. Patsientidel, kellel väheneb ravi ajal kanaglifloosiniga veremaht, võib kaaluda ravi ajutist katkestamist kuni seisundi korrigeerimiseni. Katkestamisel tuleb kaaluda sagedasemat glükoosisisalduse jälgimist.

Diabeetiline ketoatsidoos

Harvadel juhtudel on SGLT2 inhibiitoritega (sh kanaglifloosin) ravitud patsientidel teatatud diabeetilise ketoatsidoosist (DKA) (sh eluohtlikud ja surmaga lõppenud juhud). Mitmetel juhtudel oli seisundi kliiniline pilt ebatüüpiline, veresuhkru väärtused olid tõusnud vaid mõõdukalt, jäädes alla 14 mmol/l (250 mg/dl). Ei ole teada, kas DKA esinemise tõenäosus on suurem kanaglifloosini suuremate annuste kasutamisel. DKA risk on ilmselt suurem mõõduka kuni raske neerufunktsiooni langusega patsientidel, kes vajavad insuliini.

Diabeetilise ketoatsidoosi riskiga tuleb arvestada, kui esinevad mittespetsiifilised sümptomid nagu iiveldus, oksendamine, isutus, kõhuvalu, ülemäärane janu, hingamisraskused, segasus, ebatavaline väsimus või unisus. Patsiente, kellel tekivad sellised sümptomid, tuleb kohe ketoatsidoosi suhtes hinnata, vaatamata sellele, milline on veresuhkru tase.

Patsientidel, kellel kahtlustatakse või on diagnoositud DKA, tuleb ravi Invokanaga kohe peatada.

Ravi tuleb katkestada patsientidel, kes on hospitaliseeritud seoses suuremahulise kirurgilise operatsiooni või akuutse tõsise haigestumisega. Nendel patsientidel soovatakse ketoonide sisaldust jälgida.

Ketoonide sisalduse määramist verest eelistatakse määramisele uriinist. Ravi Invokanaga võib taasalustada, kui ketoonide sisaldus on normis ja patsiendi seisund on stabiliseerunud.

Enne Invokanaga ravi alustamist tuleb kaaluda patsiendi anamneesis olevaid tegureid, mille tõttu patsiendil võib olla eelsoodumus ketoatsidoosi tekkeks.

Pärast Invokana kasutamise katkestamist võib mõnedel patsientidel esineda prolungeeritud diabeetiline ketoatsidoos st see võib kesta kauem, kui võiks eeldada kanaglifloosini plasma poolväärtusaja järgi (vt lõik 5.2). Täheldatud on prolungeeritud glükosuuriat koos püsiva diabeetilise ketoatsidoosiga. Prolungeeritud diabeetilise ketoatsidoosi perioodid võivad olla seotud kanaglifloosinist sõltumatute teguritega. Prolungeeritud diabeetilist ketoatsidoosi võib soodustada insuliinipuudulikkus, mis tuleb korrigeerida, kui see on leidnud kinnitust.

Patsiendid, kellel võib olla suurem risk DKA tekkeks, sh väikese beetarakkude funktsionaalse reserviga patsiendid (sh 2. tüüpi diabeediga patsiendid, kellel on madal C-peptiidi tase või latentse autoimmuunse diabeediga täiskasvanud patsiendid (*latent autoimmune diabetes in adults*, LADA) või pankreatiidi anamneesiga patsiendid), patsiendid, kelle seisund põhjustab piiratud toitumist või tugevat dehüdratsiooni, patsiendid, kellel on vähendatud insuliini annuseid ja patsiendid, kelle insuliinivajadus on suurenenud ägeda haigestumise, kirurgilise sekkumise või alkoholi kuritarvitamise tõttu. Neil patsientidel tuleb SGLT2 inhibiitoreid kasutada ettevaatusega.

SGLT2 inhibiitorravi taaslustamine patsientidel, kellel on varem esinenud DKA SGLT2 inhibiitori kasutamise ajal, ei ole soovitatav, välja arvatud juhul kui on selgunud ja kõrvaldatud muu soodustav tegur.

Kanaglifloosiini ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud 1. tüüpi diabeediga patsientidel ning seda ei tohi kasutada 1. tüüpi diabeediga patsientide raviks. Vähesed kliinilistest uuringutest saadud andmed on näidanud, et DKA esinemissagedus 1. tüüpi diabeediga patsientide seas, kes said ravi SGLT2 inhibiitoriga, oli sagedasem.

Alajäseme amputatsioonid

Pikaajalistes kanaglifloosiini kliinilistes uuringutes 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel on kardiovaskulaarne haigus või vähemalt 2 kardiovaskulaarse haiguse riskitegurit, seostati Invokana alajäseme amputatsiooni suurenenud riskiga võrreldes platseeboga (vastavalt 0,63 vs. 0,34 sündmust 100 patsientaasta kohta) ning see suurenemine esines enamasti varvaste ja põia puhul (vt lõik 4.8). Pikaajalises kliinilises uuringus 2. tüüpi diabeediga ja diabeetilise neeruhaigusega patsientidel ei täheldatud alajäseme amputatsiooni riski erinevusi patsientidel, kes said ravi 100 mg kanaglifloosiiniga võrreldes platseeboga. Selles uuringus rakendati allpool kirjeldatud ettevaatusmeetmeid. Kuna selle kõrvaltoime mehhanism ei ole välja selgitatud, on teadmata ka amputatsiooni riskitegurid, välja arvatud üldised riskitegurid.

Enne ravi alustamist Invokanaga tuleb kaaluda patsiendi anamneesis olevaid riskitegureid, mis võivad suurendada amputatsiooniriski. Ettevaatusabinõuna tuleb kaaluda suure amputatsiooniriskiga patsientide hoolikat jälgimist ning patsientide nõustamist teemal, kui tähtis on rutiinne ennetav jalahooldus ning piisava hüdreerituse tagamine. Samuti tuleb kaaluda ravi lõpetamist Invokanaga patsientidel, kellel arenevad amputatsioonieelsed seisundid, nagu alajäseme nahahaavand, infektsioon, osteomüeliit või gangreen.

Nekrotiseeriv lahkliha fastsiit (Fournier' gangreen)

SGLT2 inhibiitoreid kasutanud nais- ja meespatsientidel on turuletulekujärgselt teatatud lahkliha nekrotiseerivast fastsiidist (nimetatakse ka Fournier' gangreeniks). Tegemist on harvaesineva, kuid tõsise ja potentsiaalselt eluohtliku tüsistusega, mis vajab kiireloomulist kirurgilist sekkumist ja antibiootikumravi.

Patsientidel tuleb soovitada pöörduda arsti poole, kui neil esinevad samal ajal sellised sümptomid nagu valu, tundlikkus, erüteem või turse genitaal- või lahklihapiirkonnas koos palaviku või üldise halva enesetundega. Tuleb pidada meeles, et enne nekrotiseeriva fastsiidi teket võib patsiendil esineda urogenitaalinfektsioon või lahkliha abstsess. Fournier' gangreeni kahtluse korral tuleb Invokana võtmine lõpetada ja alustada viivitamata ravi (sh antibiootikumravi ja kirurgiline puhastamine).

Tõusnud hematokrit

Kanaglifloosiinraviga täheldati hematokriti tõusu (vt lõik 4.8), seetõttu on vajalik hoolikas jälgimine juba tõusnud hematokritiga patsientidel.

Eakad (>= 65-aastased)

Eakatel patsientidel võib esineda vedelikumahu vähenemise suurem risk, neid ravitakse suurema tõenäosusega diureetikumidega ja neil võib esineda neerutalitluse kahjustus. Patsientidel vanuses >= 75 aastat teatati vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete (nt posturaalne peeringlus, ortostaatiline hüpotensioon, hüpotensioon) suuremast esinemissagedusest. Veel teatati sellistel patsientidel suuremast eGFR-i vähenemisest (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Suguelundite seeninfektsioonid

Samalaadselt naatriumi-glükoosi kotransporter 2 (SGLT2) inhibeerimise mehhanismiga, mille puhul esineb suurenenud UGE, teatati kanaglifloosiini kliinilistes uuringutes vulvovaginaalsest kandidiaasist naistel ja balanitiidist või balanopostiidist meestel (vt lõik 4.8). Infektsiooni teke oli tõenäolisem neil mees- ja naispatsientidel, kellel oli anamneesis suguelundite seeninfektsioonid. Balaniit või balanopostiit esines peamiselt ümberlõikamata meespatsientidel, mis harvadel juhtudel viis fimboosini ja/või ümberlõikamiseni. Enamikku genitaalide seeninfektsioonidest raviti toopiliste seenevastaste ravimitega, mille oli välja kirjutanud tervishoiutöötaja või oli patsient ise ravinud, jätkates samal ajal ravi Invokanaga.

Kuseteede infektsioonid

Turuletulekujärgselt on kanaglifloosiiniga ravitud patsientidel teatatud tüsistunud kuseteede infektsioonide juhtudest (sh põelonefriit ja urosepsis), mis viisid tihti ravi katkestamiseni. Tüsistunud kuseteede infektsioonidega patsientidel tuleb kaaluda kanaglifloosiini kasutamise ajutist katkestamist.

Südamepuudulikkus

Kogemused New York Heart Associationi (NYHA) III klassi patsientidega on piiratud ja kogemused puuduvad kanaglifloosiini kliinilistest uuringutest NYHA IV klassi patsientidega.

Uriini laboratoorne hindamine

Toimeaine toimemehhanismi tõttu on kanaglifloosiini võtvatel patsientidel uriini glükoositest positiivne.

Laktoositalumatus

Tabletid sisaldavad laktoosi.

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

Diureetikumid

Kanaglifloosiin võib tugevdada diureetikumide toimet ning suurendada dehüdratsiooni ja hüpotensiooni riski (vt lõik 4.4).

Insuliin ja insuliini sekretsiooni suurendavad ravimid

Insuliin ja insuliini sekretsiooni suurendavad ravimid, nagu sulfonüüluuread, võivad põhjustada hüpotensiooni. Seetõttu võib hüpotensiooni riski vähendamiseks vajalik olla insuliini või insuliini sekretsiooni suurendava ravimi väiksem annus kanaglifloosiiniga kombineerimisel (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Farmakokineetilised koostoimed

Muude ravimite mõju kanaglifloosinile

Kanaglifloosiini metabolism toimub peamiselt glükuroniidkonjugatsiooni kaudu, mida vahendavad UDP glükuronosüültransferaas 1A9 (UGT1A9) ja 2B4 (UGT2B4). Kanaglifloosiini transpordib P-glükoproteiin (P-gp) ja rinnavähi resistentsusvalk (BCRP).

Ensüümi indutseerijad (nagu naistepuna ehk *Hypericum perforatum*, rifampitsiin, barbituraadid, fenütoiin, karbamasepiin, ritonaviir, efavirens) võivad vähendada ekspositsiooni kanaglifloosinile. Pärast kanaglifloosiini manustamist koos rifampitsiiniga (erinevate aktiivsete transporterite ja ravimpreparaate metaboliseerivate ensüümide indutseerija) täheldati kanaglifloosiini plasmakontsentratsiooni (AUC) ja maksimaalse kontsentratsiooni (C_{max}) vähenemist vastavalt 51% ja 28% võrra. Kanaglifloosiini ekspositsiooni vähenemine võib vähendada efektiivsust.

Kui UGT-de ja transportvalkude kombineeritud indutseerijat tuleb manustada koos kanaglifloosiniga, on kanaglifloosinile tekkiva vastuse hindamiseks asjakohane vere glükoosisisalduse kontrolli jälgimine. Kui UGT ensüümide indutseerijat tuleb manustada koos kanaglifloosiniga, võib annuse suurendamist 300 mg ööpäevas kaaluda patsientidel, kes juba taluvad annust 100 mg kanaglifloosiini ööpäevas, kelle eGFR on ≥ 60 ml/min/1,73 m² või CrCl ≥ 60 ml/min ja kes vajavad vere glükoosisisalduse lisakontrolli. Patsientidel, kelle eGFR on 45 kuni < 60 ml/min/1,73 m² või CrCl 45 kuni < 60 ml/min ja kes võtavad kanaglifloosiini 100 mg ööpäevas ning kes saavad kaasnevat ravi UGT ensüümi indutseerijaga ja vajavad glükeemilist lisakontrolli, tuleb kaaluda teisi vere glükoosisisaldust vähendavaid ravimeid (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kolestüramiin võib vähendada kanaglifloosiini plasmakontsentratsiooni. Kanaglifloosiini tuleb manustada vähemalt 1 tund enne või 4...6 tundi pärast sapphapete sekverstante, et vähendada võimalikke häireid nende imendumises.

Koostoimete uuringud viitavad, et kanaglifloosiini farmakokineetikat ei mõjuta metformiin, hüdroklorotiasiid, suukaudsed kontratseptiivid (etünnüülöstradiool ja levonorgestreel), tsüklosporiin ja/või probenetsiid.

Kanaglifloosiini mõju muudele ravimitele

Digoksiin

Kanaglifloosiini annus 300 mg üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul kombinatsioonis digoksiini 0,5 mg üksikannusega, millele järgnes annus 0,25 mg ööpäevas 6 päeva jooksul, põhjustas digoksiini AUC 20% suurenemise ja C_{max} -i 36% suurenemise, mille põhjuseks oli tõenäoliselt P-gp inhibeerimine. On täheldatud, et kanaglifloosiin inhibeerib P-gp-d *in vitro*. Digoksiini või muid südameglükosiide (nt digitoksiin) võtvaid patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida.

Liitium

SGLT2 inhibiitori samaaegne kasutamine liitiumiga võib vähendada liitiumi kontsentratsioone seerumis. Ravi ajal kanaglifloosiniga tuleb hoolikamalt jälgida liitiumi kontsentratsioone seerumis (eriti ravi alustamisel ja annuste muutmise korral).

Dabigatraan

Kanaglifloosiini (nõrk P-gp inhibiitor) koosmanustamise toimet dabigatraaneteksilaadile (P-gp substraat) ei ole uuritud. Kuna dabigatraani kontsentratsioonid võivad kanaglifloosiini juuresolekul suurenedada, tuleb jälgida veritsuse või aneemia sümptome kui dabigatraani kombineeritakse kanaglifloosiniga.

Simvastatiin

Kanaglifloosiini annus 300 mg üks kord ööpäevas 6 päeva jooksul kombinatsioonis simvastatiini (CYP3A4 substraat) 40 mg üksikannusega põhjustas simvastatiini AUC 12% suurenemise ja C_{max} -i

9% suurenemise ning simvastatiinhappe AUC 18% ja C_{max} -i 26% suurenemise. Simvastatiini ja simvastatiinhappe plasmakontsentratsioonide suurenemist ei peeta kliiniliselt oluliseks.

Rinnavähi resistentsusvalgu inhibeerimist kanaglifloosiini poolt ei saa soolestiku tasandil välistada ja seetõttu võib tekkida suurenenud ekspositsioon ravimite korral, mida rinnavähi resistentsusvalk transpordib, näiteks teatud statiinid, nagu rosuvastatiin, ja mõned vähivastased ravimid.

Koostoitmete uuringutes ei olnud kanaglifloosiinil püsikontsentratsioonide juures olulist toimet metformiini, suukaudsete kontratseptiivide (etüünlöstradiool ja levonorgestreel), glibenklamiidi, paratsetamooli, hüdroklorotiasiidi või varfariini farmakokineetikale.

Mõju ravimpreparaatide testidele ja laboratoorsetele testidele

1,5-AG test

Invokana kasutamisel tekkiv glükoosi suurenenud eritumine uriiniga võib näidata väärtalt väiksemat 1,5-anhüdroglütsitooli (1,5-AG) sisaldust ja muuta 1,5-AG mõõtmise glükeemilise kontrolli hindamisel ebausaldusväärseks. Seetõttu ei tohi kanaglifloosiini kasutavatel patsientidel kasutada glükeemilise kontrolli hindamiseks 1,5-AG teste. Täpsema teabe saamiseks on soovitatav võtta ühendust spetsiifilise 1,5-AG testi tootjaga.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kanaglifloosiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Katsed loomadel on näidanud reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3).

Kanaglifloosiini ei tohi raseduse ajal kasutada. Raseduse tuvastamisel tuleb ravi kanaglifloosiiniga katkestada.

Imetamine

Ei ole teada, kas kanaglifloosiin ja/või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Saadaolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomade kohta näitavad, et kanaglifloosiin/metaboliidid eritub(vad) rinnapiima, samuti on näidatud farmakoloogiliselt vahendatud toimeid rinnapiimatoidul olevatele järglastele ja noortele rottidele, kes on kanaglifloosiiniga kokku puutunud (vt lõik 5.3). Riski vastündinutele/imikutele ei saa välistada. Kanaglifloosiini ei tohi imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Kanaglifloosiini toimet fertiilsusele ei ole inimestel uuritud. Loomkatsed ei näita kahjulikku toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kanaglifloosiin ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Siiski tuleb patsiente teavitada hüpotäpsuse riskist, kui kanaglifloosiini kasutatakse täiendava ravina koos insuliini või insuliini sekretsiooni suurendava ravimiga, ja vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete (nagu posturaalne peeringlus) suurenenud riskist (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kanaglifloosiini ohutust hinnati 22 645 2. tüüpi suhkurtõvega patsiendil, sealhulgas 13 278 patsiendil, keda raviti kanaglifloosiiniga, ja 9367 patsiendil, keda raviti võrdlusravimiga 15 topeltpimedas kontrolliga III ja IV faasi kliinilises uuringus. Kokku 10 134 patsienti said ravi kahes suunatud kardiovaskulaarses uuringus keskmise ekspositsiooni kestusega 149 nädalat (223 nädalat uuringus CANVAS ja 94 nädalat uuringus CANVAS-R) ning 8114 patsienti said ravi 12 topeltpimedas kontrolliga III ja IV faasi kliinilises uuringus keskmise ekspositsiooni kestusega 49 nädalat. Suunatud renaalsete tulemuste uuringus osales kokku 4397 2. tüüpi diabeediga ja diabeetilise neeruhaigusega patsienti, kelle keskmine ekspositsiooni kestus oli 115 nädalat.

Peamine ohutuse ja talutavuse hindamine viidi läbi nelja 26-nädalase platseebokontrolliga kliinilise uuringu (monoteraapia ja täiendav ravi metformiiniga, metformiini ja sulfonüüluureaga ning metformiini ja pioglitasoniga) ühendatud analüüsis (n = 2313). Insuliini või sulfonüüluureaga kombineerimisel olid ravi ajal kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed hüpoglükeemia, vulvovaginaalne kandidiaas, kuseteede infektsioon ja polüuuria või pollakisuuria (st sage urineerimine). Kõrvaltoimed, mis viisid ravi katkestamisele $\geq 0,5\%$ -l kõigist kanaglifloosiiniga ravitud patsientidest, olid nendes uuringutes vulvovaginaalne kandidiaas (0,7%-l naispatsientidest) ja balanitiit või balanopostiit (0,5%-l meespatsientidest). Ohutuse lisaanalüüsid (sealhulgas pikaajalised andmed) kogu kanaglifloosiini programmist (platseebo ja aktiivse kontrolliga uuringud) pärinevate andmetega viidi läbi teatatud kõrvaltoimete hindamiseks, et tuvastada kõrvaltoimed (tabel 2) (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 2 toodud kõrvaltoimed põhinevad ülalkirjeldatud platseebo- ja aktiivse kontrolliga uuringute ühendatud analüüsil. Tabelis on toodud ka kanaglifloosiini kõrvaltoimed, millest on teatatud ülemaailmselt turuletulekujärgsel kasutamisel. Allpool toodud kõrvaltoimed on esitatud esinemissageduse ja organsüsteemi klassi alusel. Kõrvaltoimete sagedus on määratletud järgmiste kategooriate alusel: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2. Kõrvaltoimed (MedDRA) platseebo-^e ja aktiivse kontrolliga uuringutest^e ja turuletulekujärgsest kogemusest tabelina

| Organsüsteemi klass Esinemissagedus | Kõrvaltoime |
|--|---|
| <i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i> | |
| väga sage sage teadmata | Vulvovaginaalne kandidiaas ^{b,j} Balanitiit või balanopostiit ^{b,k} , kuseteede infektsioon ^c (turuletulekujärgselt on teatatud püelonefriidist ja urosepsisest) Nekrotiseeriv lahkliha fastsiit (Fournier' gangreen) ^d |
| <i>Immuunsüsteemi häired</i> | |
| harv | Anafülaktiline reaktsioon |
| <i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i> | |
| väga sage aeg-ajalt harv | Hüpoglükeemia koos insuliini või sulfonüüluureaga ^c Dehüdratsioon ^a Diabeetiline ketoatsidoos ^b |
| <i>Närvisüsteemi häired</i> | |
| aeg-ajalt | Posturaalne pearinglus ^a , sünkoop ^a |
| <i>Vaskulaarsed häired</i> | |
| aeg-ajalt | Hüpotensioon ^a , ortostaatiline hüpotensioon ^a |

| | |
|---|---|
| Seedetrakti häired | |
| sage | Kõhukinnisus, janu ^f , iiveldus |
| Naha ja nahaaluskoehäired | |
| aeg-ajalt harv | Valgusülitundlikkus, lööve ^g , urtikaaria Angioödem |
| Lihaste, luustiku ja sidekoehäired | |
| aeg-ajalt | Luumurd ^h |
| Neerude ja kuseteede häired | |
| sage aeg-ajalt | Polüuuria või pollakisuuria ⁱ Neerupuudulikkus (peamiselt vedelikumahu vähenemise kontekstis) |
| Uuringud | |
| sage aeg-ajalt | Düslipideemia ^l , hematokriti suurenemine ^{b, m} Vere kreatiniinisalduse suurenemine ^{b, n} , vere ureasisalduse suurenemine ^{b, o} , vere kaaliumisisalduse suurenemine ^{b, p} , vere fosfaadisisalduse suurenemine ^q |
| Kirurgilised ja meditsiinilised protseduurid | |
| aeg-ajalt | Alajäseme (enamasti varvaste ja põia) amputatsioonid, eeskätt patsientidel, kellel on suur risk südamehaiguse tekkeks ^b |

^a Seotud vedelikumahu vähenemisega; vt lõik 4.4 ja valitud kõrvaltoimete kirjeldus allpool.

^b Vt lõik 4.4 ja valitud kõrvaltoimete kirjeldus allpool.

^c Vt valitud kõrvaltoimete kirjeldus allpool.

^d Vt lõik 4.4.

^e Eraldi olevatest kesketest uuringutest (sh mõõduka neerukahjustusega patsiendid; eakad patsiendid (≥ 55 -aastased kuni ≤ 80 -aastased); suurenenud kardiovaskulaarse ja renaalse riskiga patsiendid) pärit ohutusprofiile peeti üldiselt vastavaks selles tabelis näidatud kõrvaltoimetele.

^f Janu hõlmab termineid „janu”, „suukuivus” ja „polüipsia”.

^g Lööve hõlmab mõisteid „erütematoosne lööve”, „generaliseerunud lööve”, „makulaarne lööve”, „makulopapulaarne lööve”, „papulaarne lööve”, „sügelev lööve”, „pustulaarne lööve” ja „vesikulaarne lööve”.

^h Seotud luumurruga; vt valitud kõrvaltoimete kirjeldus allpool.

ⁱ Polüuuria või pollakisuuria hõlmab mõisteid „polüuuria”, „pollakisuuria”, „uriinipakitsus”, „noktuuria” ja suurenenud uriinikogus”.

^j Vulvovaginaalne kandidiaas hõlmab mõisteid „vulvovaginaalne kandidiaas”, „vulvovaginaalne seeninfektsioon”, „vulvovaginiit”, „vaginaalne infektsioon”, „vulviit” ja „genitaalne seeninfektsioon”.

^k Balaniit või balanopostiit hõlmab mõisteid „balaniit”, „balanopostiit”, „Candida balaniit” ja „suguelundite seeninfektsioon”.

^l Keskmine protsendiline suurenemine algtasemest kanaglifosiin 100 mg ja 300 mg vs platseebo olid vastavalt totaalsel kolesteroolil 3,4% ja 5,2% vs 0,9%; HDL-kolesteroolil 9,4% ja 10,3% vs 4,0%; LDL-kolesteroolil 5,7% ja 9,3% vs 1,3%; mitte-HDL-kolesteroolil 2,2% ja 4,4% vs 0,7%; triglütseriididel 2,4% ja 0,0% vs 7,6%.

^m Keskmine muutus algtasemest hematokritis oli vastavalt 2,4% ja 2,5% kanaglifosiin 100 mg ja 300 mg võrreldes 0,0% platseebol.

ⁿ Keskmine protsendiline muutus algtasemest kreatiniinis oli vastavalt 2,8% ja 4,0% kanaglifosiin 100 mg ja 300 mg võrreldes 1,5% platseebol.

^o Keskmine protsendiline muutus algtasemes vere ureaalämmastikus oli vastavalt 17,1% ja 18,0% kanaglifosiin 100 mg ja 300 mg võrreldes 2,7% platseebol.

^p Keskmine protsendiline muutus algtasemes vere kaaliumisisalduses oli vastavalt 0,5% ja 1,0% kanaglifosiin 100 mg ja 300 mg võrreldes 0,6% platseebol.

^q Keskmine protsendiline muutus algtasemes seerumi fosfaadisisalduses oli 100 mg kanaglifosiinil 3,6% ja 300 mg kanaglifosiinil 5,1% võrreldes 1,5% platseebol.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Diabeetiline ketoatsidoos

Ühes pikaajalises renaalsete tulemuste uuringus 2. tüüpi suhkurtõvega ja diabeetilise neeruhaigusega patsientidel olid diabeetilise ketoatsidoosi (DKA) tõendatud haigestumuskordajad 0,21 (0,5%, 12/2200) ja 0,03 (0,1%, 2/2197) 100 jälgimisperioodi patsientaasta kohta vastavalt 100 mg

kanaglifloosiini ja platseebo puhul; 14-st DKA patsiendist 8-l (7 said 100 mg kanaglifloosiini ja 1 platseebot) oli ravieelne eGFR 30 kuni < 45 ml/min/1,73 m² (vt lõik 4.4).

Alajäseme amputatsioonid

2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli kardiovaskulaarne haigus või vähemalt 2 kardiovaskulaarse haiguse riskitegurit, seostati kanaglifloosiini alajäseme amputatsiooni suurenenud riskiga, nagu selgus CANVAS ühendprogrammist, mis koosnes uuringutest CANVAS ja CANVAS-R – kahest suurest pikaajalisest randomiseeritud platseebokontrolliga uuringust, milles hinnati 10 134 patsienti. Suundumus ilmnes varakult, juba esimese 26 ravinädala jooksul. Uuringutes CANVAS ja CANVAS-R jälgiti patsiente keskmiselt vastavalt 5,7 ja 2,1 aastat. Sõltumata sellest, kas patsient sai ravi kanaglifloosiini või platseeboga, oli amputatsioonirisk kõige suurem neil patsientidel, kellel oli uuringueelses anamneesis varasem amputatsioon, perifeersetes veresoontes haigus või neuropaatia. Alajäseme amputatsiooni risk ei olnud annusega seotud. CANVAS ühendprogrammi amputatsioonitulemused on esitatud tabelis 3.

Pikaajalises renaalsete tulemuste uuringus CREDENCE 4397 patsiendil, kellel oli 2. tüüpi diabeet ja diabeetiline neeruhaigus, puudusid alajäseme amputatsiooni riski erinevused 100 mg kanaglifloosiini kasutamisel võrreldes platseeboga (vastavalt 1,2 vs. 1,1 sündmust 100 patsientaasta kohta [HR: 1,11; 95% CI 0,79; 1,56]) (vt lõik 4.4). Teistes kanaglifloosiiniga läbi viidud 2. tüüpi diabeedi uuringutes, mis hõlmasid 8114 patsiendist koosnevat suhkurtõve üldpopulatsiooni, ei täheldatud alajäseme amputatsiooni riski erinevusi võrreldes kontrollrühmaga.

Tabel 3. Amputatsioonide koondanalüüs uuringutes CANVAS ja CANVAS-R

| | Platseebo N = 4344 | kanaglifloosiin N = 5790 |
|---|-------------------------------|-------------------------------------|
| Sündmusega isikute koguarv, n (%) | 47 (1,1) | 140 (2,4) |
| Haigestumuskordaja (100 patsientaasta kohta) | 0,34 | 0,63 |
| Riskitiheduste suhe (95% CI) vs. platseebo | | 1,97 (1,41; 2,75) |
| Väiksemahuline amputatsioon, n (%) [*] | 34/47 (72,3) | 99/140 (70,7) |
| Suuremahuline amputatsioon, n (%) [†] | 13/47 (27,7) | 41/140 (29,3) |

Märkus. Haigestumuse aluseks on vähemalt ühe amputatsiooniga patsientide arv, mitte amputatsioonisündmuste koguarv. Patsiendijälgimise arvestus algas 1. päevast pärast esmakordset amputatsiooni. Mõnedel patsientidel tuli läbi teha rohkem kui üks amputatsioon. Väikse- ja suuremahuliste amputatsioonide osakaalu aluseks on iga patsiendi kõige kõrgem amputatsioonitase.

* Varvas või põid

† Hüppeliiges, põlve alt või põlve pealt

Kõigist CANVAS programmis amputatsiooni läbinud isikutest olid mõlemas ravirühmas kõige sagedasemad (71%) amputatsioonikohad varvas ja põid (tabel 3). Korduvaid amputatsioone (mõnel juhul mõlemat alajäset haaravaid) täheldati harva ning nende osakaalud olid mõlemas ravirühmas sarnased.

Mõlemas ravirühmas olid amputatsioonivajadust põhjustanud meditsiinisündmusteks kõige sagedamini alajäseme infektsioonid, diabeetilised jalahaavandid, perifeersetes arterites haigus ja gangreen (vt lõik 4.4).

Vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimed

Nelja 26-nädalase platseebokontrolliga uuringu ühendatud analüüsis oli kõigi vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete (nt posturaalne pearinglus, ortostaatiline hüpotensioon, hüpotensioon, dehüdratsioon ja süngoop) esinemissagedus 1,2% kanaglifloosiin 100 mg, 1,3% kanaglifloosiin 300 mg ja 1,1% platseebo puhul. Kahes aktiivse kontrolliga uuringus oli esinemissagedus kanaglifloosiini rühmas sarnane võrdlusravimite puhul täheldatuga.

Ühes pikaajalistest suunatud kardiovaskulaarsetest uuringutest (CANVAS), kus patsiendid olid üldiselt vanemad ja diabeetiliste tüsistuste esinemissagedus suurem, olid vähenenud vedelikumahuga

seotud kõrvaltoimete haigestumuskindajad kanaglifloosin 100 mg, kanaglifloosin 300 mg ja platseebo puhul vastavalt 2,3, 2,9 ja 1,9 sündmust 100 patsientaasta kohta.

Nende kõrvaltoimete riskitegurite hindamiseks viidi läbi 13 kontrollitud III ja IV faasi uuringu patsientide suurem ühendatud analüüs (N = 12 441), mis hõlmas mõlemat kanaglifloosini annust. Ühendatud analüüsis esines lingudiureetikume saavatel patsientidel, algse eGFR-iga 30 kuni < 60 ml/min/1,73 m² patsientidel ja ≥ 75 aasta vanustel patsientidel üldiselt nende kõrvaltoimete suurem esinemissagedus. Lingudiureetikume saavatel patsientidel olid haigestumuskindajad kanaglifloosin 100 mg puhul 5,0 ja kanaglifloosin 300 mg puhul 5,7 sündmust ekspositsiooni 100 patsientaasta kohta võrreldes 4,1-ga kontrollrühmas. Algse eGFR-iga 30 kuni < 60 ml/min/1,73 m² patsientidel olid haigestumuskindajad kanaglifloosin 100 mg puhul 5,2 ja kanaglifloosin 300 mg puhul 5,4 sündmust ekspositsiooni 100 patsientaasta kohta võrreldes 3,1-ga kontrollrühmas. ≥ 75 aasta vanustel patsientidel olid haigestumuskindajad kanaglifloosin 100 mg puhul 5,3 ja kanaglifloosin 300 mg puhul 6,1 sündmust ekspositsiooni 100 patsientaasta kohta võrreldes 2,4-ga kontrollrühmas (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Ühes pikaajalises renaalsete tulemuste uuringus 2. tüüpi suhkurtõvega ja diabeetilise neeruhaigusega patsientidel olid mahu vähenemisega seotud sündmuste haigestumuskindajad 100 mg kanaglifloosini ja platseebo puhul vastavalt 2,84 ja 2,35 sündmust 100 patsientaasta kohta. Täheledata haigestumuskindaja suurenemise seost eGFR vähenemisega. Isikutel, kellel oli eGFR 30 kuni < 45 ml/min/1,73 m², oli mahu vähenemise haigestumuskindaja suurem kanaglifloosini rühmas (4,91 sündmust 100 patsientaasta kohta) võrreldes platseeborühmaga (2,60 sündmust 100 patsientaasta kohta), kuid eGFR ≥ 45 kuni < 60 ja eGFR 60 kuni < 90 ml/min/1,73 m² alarühmades olid rühmade haigestumuskindajad sarnased.

Kardiovaskulaarses uuringus ja suuremas ühendatud analüüsis, samuti suunatud renaalsete tulemuste uuringus ei esinenud kanaglifloosiniga sagedamini ravi katkestamist vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete tõttu ega vähenenud vedelikumahuga seotud raskeid kõrvaltoimeid.

Hüpopglükeemia kasutamisel täiendava ravina koos insuliini või insuliini sekretsiooni soodustava ravimiga

Ravirühmades, sealhulgas platseeborühmas, oli kasutamisel monoterapiiana või täiendava ravina metformiinile hüpopglükeemia esinemissagedus väike (ligikaudu 4%). Kui kanaglifloosin lisati insuliinravile, täheledata hüpopglükeemiat 49,3%-l, 48,2%-l ja 36,8%-l patsientidest, keda raviti vastavalt kanaglifloosin 100 mg, kanaglifloosin 300 mg ja platseeboga, ning raske hüpopglükeemia esines 1,8%-l, 2,7%-l ja 2,5%-l patsientidest, keda raviti vastavalt kanaglifloosin 100 mg, kanaglifloosin 300 mg ja platseeboga. Kui kanaglifloosin lisati ravile sulfonüüluureaga, täheledata hüpopglükeemiat 4,1%-l, 12,5%-l ja 5,8%-l patsientidest, keda raviti vastavalt kanaglifloosin 100 mg, kanaglifloosin 300 mg ja platseeboga (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Suguelundite seeninfektsioonid

Vulvovaginaalsest kandidiaasist (sealhulgas vulvovaginiidist ja vulvovaginaalsest seeninfektsioonist) teatati 3,2%-l platseeboga ravitud naispatsiendil võrreldes 10,4% ja 11,4% vastavalt kanaglifloosin 100 mg ja kanaglifloosin 300 mg-ga ravitud naispatsiendiga. Enamik teateid vulvovaginaalse kandidiaasi kohta pärines esimesest neljast ravikuust kanaglifloosiniga. Kanaglifloosini võtvate naispatsientide hulgas esines enam kui üks infektsioon 2,3%-l. Kokku 0,7% naispatsientidest katkestas ravi kanaglifloosiniga vulvovaginaalse kandidiaasi tõttu (vt lõik 4.4). CANVAS programmis oli infektsiooni kestuse mediaan kanaglifloosinirühmas pikem kui platseeborühmas.

Candida põhjustatud balaniit või balanopostiit esines meespatsientidel kanaglifloosini- ja platseeborühmas sagedusega vastavalt 2,98 ja 0,79 sündmust 100 patsientaasta kohta. Kanaglifloosini võtvate meespatsientide hulgas esines enam kui üks infektsioon 2,4%-l. Kanaglifloosinravi jäeti meespatsientidel ära *candida*-balaniidi või balanopostiidi tõttu sagedusega 0,37 sündmust 100 patsientaasta kohta. Fimoosist teatati kanaglifloosini- ja platseeborühmas sagedusega vastavalt

0,39 ja 0,07 sündmust 100 patsientaasta kohta. Ümberlõikamine teostati sagedusega 0,31 ja 0,09 sündmust 100 patsientaasta kohta vastavalt kanaglifloosiini- ja platseeborühmas (vt lõik 4.4).

Kuseteede infektsioonid

Kliinilistes uuringutes teatati kuseteede infektsioonidest sagedamini kanaglifloosiin 100 mg ja 300 mg (vastavalt 5,9% ja 4,3%) kui platseebo puhul (4,0%). Enamik infektsioone olid kerged kuni mõõdukad ja raskete kõrvaltoimete esinemissagedus ei suurenenud. Neis uuringutes osalejad allusid standardsetele ravimeetoditele, jätkates ravi kanaglifloosiiniga.

Turuletulekujärgselt on aga kanaglifloosiiniga ravitud patsientidel teatatud tuisistunud kuseteede infektsioonide juhtudest (sh põelonefriit ja urosepsis), mis viisid tihti ravi katkestamiseni.

Luumurd

Kardiovaskulaarses uuringus (CANVAS) 4327 ravitud isikul, kellel oli kardiovaskulaarne haigus või vähemalt kaks kardiovaskulaarse haiguse riskitegurit, olid kõigi tõendatud luumurdude haigestumuskordajad 100 patsientaasta kohta vastavalt 1,6, 1,8 ning 1,1 kanaglifloosiini annusega 100 mg, kanaglifloosiini annusega 300 mg ja platseeboga, kusjuures luumurdude puhul täheldati erinevust ravirühmade vahel juba esimese 26 ravinädala jooksul.

Kahes teises pikaajalises uuringus ja üldisel diabeedipopulatsioonil läbi viidud uuringutes ei täheldatud kanaglifloosiini puhul suurenenud luumurru riski võrreldes kontrollrühmaga. Teises kardiovaskulaarses uuringus (CANVAS-R) 5807 ravitud isikul, kellel oli kardiovaskulaarne haigus või vähemalt kaks kardiovaskulaarse haiguse riskitegurit, olid kõigi tõendatud luumurdude haigestumuskordajad kanaglifloosiini- ja platseeborühmas vastavalt 1,1 ja 1,3 sündmust 100 patsientaasta kohta jälgimisperioodi kestel.

Ühes pikaajalises renaalsete tulemuste uuringus 4397-l ravitud isikul, kellel oli 2. tüüpi diabeet ja diabeetiline neeruhaigus, oli kõigi tõendatud luumurdude haigestumuskordaja 1,2 sündmust 100 jälgimisperioodi patsientaasta kohta nii 100 mg kanaglifloosiini- kui ka platseeborühmas. Teises 2. tüüpi diabeedi uuringus kanaglifloosiiniga, kuhu kaasati 7729 patsienti hõlmanud tõendatud luumurruga diabeedi üldpopulatsioon, olid kõigi tõendatud luumurdude haigestumuskordajad kanaglifloosiini- ja kontrollrühmas vastavalt 1,2 ja 1,1 sündmust jälgimisperioodi 100 patsientaasta kohta. 104 ravinädala järel ei mõjutanud kanaglifloosiin negatiivselt luu mineraalset tihedust.

Patsientide erirühmad

Eakad (≥ 65 -aastased)

13 platseebokontrolliga ja aktiivse kontrolliga uuringute ühendatud analüüsis peeti eakate patsientide kanaglifloosiini ohutusprofiili üldiselt vastavaks nooremate patsientide omale. Patsientidel vanuses ≥ 75 aastat esines vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete (nagu posturaalne peeringlus, ortostaatiline hüpotensioon, hüpotensioon) suurem haigestumuskordaja: 5,3, 6,1 ja 2,4 sündmust ekspositsiooni 100 patsientaasta kohta vastavalt kanaglifloosiin 100 mg, kanaglifloosiin 300 mg ning kontrollrühmas. eGFR-i vähenemisest teatati kanaglifloosiin 100 mg ja 300 mg rühmas (vastavalt $-3,4$ ja $-4,7$ ml/min/1,73 m²) võrreldes kontrollrühmaga ($-4,2$ ml/min/1,73 m²). Keskmise algtaseme eGFR oli 62,5, 64,7 ja 63,5 ml/min/1,73 m² vastavalt 100 mg kanaglifloosiini, 300 mg kanaglifloosiini ja kontrollrühmas (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Neerukahjustus puudulikult kontrollitud 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel

Patsientidel, kelle esialgne eGFR oli < 60 ml/min/1,73 m², esines vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete (nt posturaalne peeringlus, ortostaatiline hüpotensioon, hüpotensioon) suurem haigestumuskordaja: 5,3, 5,1 ja 3,1 sündmust ekspositsiooni 100 patsientaasta kohta vastavalt kanaglifloosiin 100 mg, kanaglifloosiin 300 mg ja platseeboga (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Seerumi kaaliumisisalduse suurenemise üldine haigestumuskordaja oli mõõduka neerukahjustusega patsientidel 4,9, 6,1 ja 5,4 sündmust ekspositsiooni 100 patsientaasta kohta vastavalt kanaglifloosiin

100 mg, kanaglifloosin 300 mg ja platseeboga. Üldiselt oli suurenemine mööduv ega vajanud spetsiifilist ravi.

Mööduka neerukahjustusega patsientidel esines seerumi kreatiniinisalduse suurenemist 9,2 $\mu\text{mol/l}$ ja BUN-i suurenemist ligikaudu 1,0 mmol/l võrra mõlema kanaglifloosiini annusega.

Haigestumuskordajad ükskõik millal ravi ajal esinenud eGFR-i suure vähenemise (> 30%) puhul olid 7,3, 8,1 ja 6,5 sündmust ekspositsiooni 100 patsientaasta kohta vastavalt kanaglifloosin 100 mg, kanaglifloosin 300 mg ja platseeborühmas. Viimasel algtasemejärgsel hindamisel olid selliste vähenemiste haigestumuskordajad 3,3, 2,7 ja 3,7 sündmust ekspositsiooni 100 patsientaasta kohta vastavalt kanaglifloosin 100 mg, kanaglifloosin 300 mg ja platseebot saanud patsientidel (vt lõik 4.4).

Kanaglifloosiiniga ravitud patsientidel esines sõltumata ravieelsest eGFR väärtusest algselt kerge keskmise eGFR langus. Seejärel jäi eGFR püsima samale tasemele või suurenes järk-järgult ravi jätkumisel. Keskmise eGFR taastus ravieelse tasemeni pärast ravi lõpetamist, mis näitab, et mainitud neerufunktsiooni muutustes võivad oma osa mängida hemodünaamilised muutused.

Neerukahjustus diabeetilise neeruhaigusega 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel

Pikaajalises renaalsete tulemuste uuringus 2. tüüpi suhkurtõvega ja diabeetilise neeruhaigusega patsientidel oli renaalsete sündmuste esinemus mõlemas rühmas sage, kuid sagedus oli väiksem kanaglifloosiini rühmas (5,71 sündmust 100 patsientaasta kohta) võrreldes platseeborühmaga (7,91 sündmust 100 patsientaasta kohta). Ka tõsiseid ja raskeid renaalseid sündmusi esines kanaglifloosiini rühmas harvem kui platseeborühmas. Renaalsete sündmuste haigestumuskordajad olid väiksemad kanaglifloosiini kasutamisel võrreldes platseeboga kõigis kolmes eGFR kihis; suurimat renaalsete sündmuste haigestumuskordajat täheldati eGFR 30 kuni < 45 ml/min/1,73 m² kihis (9,47 vs. 12,80 sündmust 100 patsientaasta kohta vastavalt kanaglifloosiini ja platseebo kasutamisel).

Pikaajalises renaalsete tulemuste uuringus ei täheldatud 100 mg kanaglifloosiini kasutamisel platseeboga võrreldes erinevusi seerumi kaaliumisisalduses, hüperkaleemia kõrvaltoimete suurenemist ega seerumi kaaliumisisalduse absoluutset (> 6,5 mEq/l) või suhtelist (> ülemise normi piiri ja > 15% suurenemine võrreldes ravieelsega) suurenemist.

Üldiselt ei esinenud ravirühmade vahel fosfaadi patoloogilisi kõrvalekaldeid kogurühmas ega ka kummaski eGFR kategoorias (45 kuni < 60 või 30 kuni < 45 ml/min/1,73 m² [*CrCl* 45 kuni < 60 või 30 kuni < 45 ml/min]).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kanaglifloosiini üksikannused kuni 1600 mg tervetel isikutel ja 300 mg kaks korda päevas 12 nädala jooksul olid 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel üldiselt hästi talutavad.

Ravi

Üleannustamise korral on mõistlik võtta tavapärased kasutusele toetavad meetmed, nt eemaldada imendumata materjal seedetraktist, kasutada kliinilist jälgimist ja alustada vajaduse korral kliinilisi mõõtmisi. 4-tunnise hemodialüüsi seansiga eemaldati ebaolulisel määral kanaglifloosiini. Eeldatavalt ei saa kanaglifloosiini dialüüsida peritoneaaldialüüsiga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: diabeedi raviks kasutatavad ained; vere glükoosisisaldust vähendavad ained, v.a insuliinid. ATC-kood: A10BK02.

Toimemehhanism

SGLT2 transporter, mis on ekspresseeritud proksimaalsetes neerutorukestes, vastutab suurema osa filtreerunud glükoosi reabsorptsiooni eest torukese valendikust. Suhkurtõvega patsientidel on suurenenud renaalne glükoosi reabsorptsioon, mis võib soodustada püsivat suurenenud veresuhkrusisaldust. Suukaudselt manustatav kanaglifloosin on aktiivne SGLT2 inhibiitor. SGLT2 inhibeerimisel vähendab kanaglifloosin filtreeritud glükoosi reabsorptsiooni ja langetab renaalset läve glükoosi jaoks (RT_G). Sellega suurendab kanaglifloosin UGE-d, vähendades selle insuliinist sõltumatu mehhanismiga 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel plasma glükoosisisaldust. Glükoosi suurenenud eritumine uriiniga SGLT2 inhibeerimisel põhjustab ka osmootset diureesi ja diureetiline toime viib süstoolse vererõhu languseni; glükoosi suurenenud eritumine uriiniga põhjustab kaloreid kaotust ja seetõttu kehakaalu langust, nagu on näidatud 2. tüüpi suhkurtõvega patsientide uuringutes.

Kanaglifloosini toime suurendada glükoosi eritumist uriiniga, mis otseselt vähendab plasma glükoosisisaldust, ei sõltu insuliinist. Kliinilistes uuringutes kanaglifloosiniga on täheldatud homöostaasi mudeliga hinnatava beetarakkude talitluse (HOMA beeta-rakud) paranemist ja paranenud beetarakkude insuliini sekretsiooni vastusena toidusegu manustamise testile.

III faasi uuringutes andis 300 mg kanaglifloosini manustamine enne sööki suurema postprandiaalse glükoosi vähenemise kui 100 mg annuse puhul. 300 mg kanaglifloosini toime võib osaliselt olla põhjustatud intestinaalse SGLT1 (oluline intestinaalne glükoosi transporter) lokaalsest inhibeerimisest seoses kanaglifloosini mööduvate suurte kontsentratsioonidega soolevalendikus enne ravimi imendumist (kanaglifloosin on SGLT1 transporteri nõrk inhibiitor). Uuringud ei ole näidanud kanaglifloosini puhul glükoosi malabsorptsiooni.

Kanaglifloosin suurendab naatriumi viimist distaalsetesse tuubulitesse, takistades SGLT2-sõltuvat glükoosi ja naatriumi tagasiimendumist, suurendades sel viisil tubuloglomerulaarset tagasisidet, mis vähendab intraglomerulaarset rõhku ja hüperfiltratsiooni diabeedi prekliinilistes mudelites ja kliinilistes uuringutes.

Farmakodünaamilised toimed

Pärast kanaglifloosini suukaudsete üksik- ja korduvannuste manustamist 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidele täheldati annusest sõltuvat RT_G vähenemist ja UGE suurenemist. 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel täheldati I faasi uuringutes 300 mg ööpäevase annusega RT_G algväärtusest 13 mmol/l 24-tunnise keskmise RT_G supressiooni ligikaudu 4...5 mmol/l, mis viitab ravist indutseeritud hüpoglükeemia väiksele riskile. RT_G vähenemine põhjustas 1. faasi uuringutes glükoosi suurenenud eritumist uriiniga vahemikus 77...119 g ööpäevas 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel, keda raviti 100 mg või 300 mg kanaglifloosiniga; täheldatud UGE tähendab 308...476 kcal kaotust ööpäevas. RT_G vähenemine ja UGE suurenemine oli 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel 26-nädalase annustamisperioodi jooksul püsiv. Täheldati mõeldukat ööpäevase uriinikoguse suurenemist (üldiselt < 400...500 ml), mis vähenes mõne annustamispäeva jooksul. Kanaglifloosin suurendas põgusalt kusihae eritumist uriiniga (19% suurenemine võrreldes esialgsuga 1. päeval, mis seejärel vähenes 6%-ni 2. päeval ja 1%-ni 13. päeval). Sellega kaasnes seerumi kusihae kontsentratsiooni püsiv vähenemine ligikaudu 20% võrra.

Üksikannuse uuringus 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel pidurdas 300 mg annus enne toidusegu manustamist glükoosi imendumist soolest ja vähendas postprandiaalset glükoosi nii renaalse kui ka mitterenaalse mehhanismiga.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

2. tüüpi diabeedi ravi eesmärkideks on glükeemilise kontrolli parandamine ning kardiovaskulaarse ja renaalse haigestumuse ja suremuse vähendamine.

Glükeemiline efektiivsus ja ohutus

Kokku 10 501 2. tüüpi suhkurtõvega patsienti osales kümnes topeltpimesdas kontrollitud kliinilises efektiivsuse ja ohutuse uuringus Invokana toime hindamiseks glükeemilisele kontrollile. Rassiline jaotus: 72% valgenahalised, 16% Aasia päritolu, 5% mustanahalised ja 8% muud rühmad. 17% patsientidest oli Ladina-Ameerika päritolu. 58% patsientidest olid meessoost. Patsientide keskmine vanus oli 59,5 aastat (vahemik 21...96 aastat), neist 3135 patsienti olid ≥ 65 -aastased ja 513 patsienti ≥ 75 -aastased. 58% patsientidest oli kehamassiindeks (KMI) ≥ 30 kg/m². Kliinilises arendusprogrammis hinnati 1085 patsienti, kelle esialgne eGFR oli 30 kuni < 60 ml/min/1,73 m².

Platseebokontrolliga uuringud

Kanaglifloosiini uuriti monoterapijana, kaksikravina koos metformiiniga, kaksikravina koos sulfonüüluureaga, kolmikravina koos metformiini ja sulfonüüluureaga, kolmikravina koos metformiini ja pioglitazoniga ning täiendava ravina insuliinile (tabel 4). Üldiselt põhjustas kanaglifloosiin võrreldes platseeboga kliiniliselt ja statistiliselt olulisi ($p < 0,001$) tulemusi glükeemilises kontrollis, sealhulgas HbA_{1c}, patsientide protsent, kes saavutas HbA_{1c} $< 7\%$, tühja kõhu plasma glükoosisalduse (FPG) muutus võrreldes esialgsega ja glükoosisaldus 2 tundi pärast sööki (PPG). Veel täheldati kehakaalu ja süstoolse vererõhu langust võrreldes platseeboga.

Lisaks on uuritud kanaglifloosiini kolmikravi metformiini ja sitagliptiiniga, lähtudes annuste määramisel tiitrimiskeemist, milles kasutati algannust 100 mg, mida suurendati juba 6. nädalaks annuseni 300 mg täiendavat glükeemilist kontrolli vajavatel patsientidel, kelle eGFR oli sobiv ja kes talusid kanaglifloosiini 100 mg annust (tabel 4). Kanaglifloosiini annustamisel tiitrimiskeemi alusel saavutati kliiniliselt ja statistiliselt märkimisväärsed ($p < 0,001$) tulemused glükeemilise kontrolli parandamisel võrreldes platseeboga (sh HbA_{1c} sisaldus ja tühja kõhu plasma glükoosisalduse (*fasting plasma glucose*, FPG) muutus võrreldes esialgsega) ning statistiliselt märkimisväärne ($p < 0,01$) paranemine patsientide protsendis, kes saavutasid HbA_{1c} $< 7\%$. Lisaks täheldati kehakaalu langust ja süstoolse vererõhu vähenemist võrreldes platseeborühmaga.

Tabel 4. Efektiivsuse tulemused platseebokontrolliga kliinilistest uuringutest^a

| Monoterapia (26 nädalat) | | | |
|--|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|
| | Kanaglifloosiin | | Platseebo (N = 192) |
| | 100 mg (N = 195) | 300 mg (N = 197) | |
| HbA_{1c} (%) | | | |
| Algväärtus (keskmine) | 8,06 | 8,01 | 7,97 |
| Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine) | -0,77 | -1,03 | 0,14 |
| Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI) | -0,91 ^b (-1,09; -0,73) | -1,16 ^b (-1,34; -0,98) | N/A ^c |
| Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} $< 7\%$ | 44,5 ^b | 62,4 ^b | 20,6 |
| Kehakaal | | | |
| Algväärtus (keskmine) kg | 85,9 | 86,9 | 87,5 |
| %-line muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine) | -2,8 | -3,9 | -0,6 |
| Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI) | -2,2 ^b (-2,9; -1,6) | -3,3 ^b (-4,0; -2,6) | N/A ^c |

| Kaksikravi koos metformiiniga (26 nädalat) | | | |
|---|--|--------------------------------------|---|
| | Kanaglifloosin + metformiin | | Platseebo + metformiin (N = 183) |
| | 100 mg (N = 368) | 300 mg (N = 367) | |
| HbA_{1c} (%) | | | |
| Algväärtus (keskmine) | 7,94 | 7,95 | 7,96 |
| Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine) | -0,79 | -0,94 | -0,17 |
| Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI) | -0,62 ^b (-0,76; -0,48) | -0,77 ^b (-0,91; -0,64) | N/A ^c |
| Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7% | 45,5 ^b | 57,8 ^b | 29,8 |
| Kehakaal | | | |
| Algväärtus (keskmine) kg | 88,7 | 85,4 | 86,7 |
| %-line muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine) | -3,7 | -4,2 | -1,2 |
| Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI) | -2,5 ^b (-3,1; -1,9) | -2,9 ^b (-3,5; -2,3) | N/A ^c |
| Kolmikravi koos metformiini ja sulfonüüluureaga (26 nädalat) | | | |
| | Kanaglifloosin + metformiin ja sulfonüüluurea | | Platseebo + metformiin ja sulfonüüluurea (N = 156) |
| | 100 mg (N = 157) | 300 mg (N = 156) | |
| HbA_{1c} (%) | | | |
| Algväärtus (keskmine) | 8,13 | 8,13 | 8,12 |
| Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine) | -0,85 | -1,06 | -0,13 |
| Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI) | -0,71 ^b (-0,90; -0,52) | -0,92 ^b (-1,11; -0,73) | N/A ^c |
| Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7% | 43,2 ^b | 56,6 ^b | 18,0 |
| Kehakaal | | | |
| Algväärtus (keskmine) kg | 93,5 | 93,5 | 90,8 |
| %-line muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine) | -2,1 | -2,6 | -0,7 |
| Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI) | -1,4 ^b (-2,1; -0,7) | -2,0 ^b (-2,7; -1,3) | N/A ^c |
| Täiendav ravi koos insuliiniga^d (18 nädalat) | | | |
| | Kanaglifloosin + insuliin | | Platseebo + insuliin (N = 565) |
| | 100 mg (N = 566) | 300 mg (N = 587) | |
| HbA_{1c} (%) | | | |
| Algväärtus (keskmine) | 8,33 | 8,27 | 8,20 |
| Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine) | -0,63 | -0,72 | 0,01 |
| Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI) | -0,65 ^b (-0,73; -0,56) | -0,73 ^b (-0,82; -0,65) | N/A ^c |
| Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7% | 19,8 ^b | 24,7 ^b | 7,7 |
| Kehakaal | | | |
| Algväärtus (keskmine) kg | 96,9 | 96,7 | 97,7 |

| | | | |
|--|--|---|------------------|
| %-line muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine) | -1,8 | -2,3 | 0,1 |
| Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (97,5% CI) | -1,9 ^b (-2,2; -1,5) | -2,4 ^b (-2,8; -2,0) | N/A ^c |
| Kolmikravi koos metformiini ja sitagliptiiniga^e (26 nädalat) | | | |
| | Kanaglifloosin + metformiin ja sitagliptiin^g (N = 107) | Platseebo + metformiin ja sitagliptiin (N = 106) | |
| HbA_{1c} (%) | | | |
| Algväärtus (keskmine) | 8,53 | 8,38 | |
| Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine) | -0,91 | -0,01 | |
| Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI) | -0,89 ^b (-1,19; -0,59) | | |
| Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7% | 32 ^f | 12 | |
| Tühja kõhu plasma glükoosisisaldus (mg/dl) | | | |
| Algväärtus (keskmine) | 186 | 180 | |
| Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine) | -30 | -3 | |
| Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI) | -27 ^b (-40; -14) | | |
| Kehakaal | | | |
| Algväärtus (keskmine) kg | 93,8 | 89,9 | |
| % muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine) | -3,4 | -1,6 | |
| Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI) | -1,8 ^b (-2,7; -0,9) | | |

^a Ravikavatsuslik populatsioon, kasutades viimast mõõtmist uuringus enne glükeemilist päästeravi.

^b $p < 0,001$ võrreldes platseeboga.

^c Ei kohaldata.

^d Kanaglifloosin täiendava ravina insuliinile (koos muude veresuhkrusisaldust vähendavate ravimitega või ilma nendeta).

^e Kanaglifloosiini annus 100 mg, suurendatud kuni 300 mg-ni

^f $p < 0,01$ võrreldes platseeboga

^g 90,7%-l kanaglifloosiini rühma patsientidest suurendati annust 300 mg-ni

Peale ülaltoodud uuringute olid glükeemilise efektiivsuse tulemused, mida täheldati 18-nädalases kaksikravi alluuringus sulfonüüluureaga ning 26-nädalases kolmikravi uuringus metformiini ja pioglitasoniga, üldiselt võrreldavad nendega, mida täheldati teistes uuringutes.

Aktiivse kontrolliga uuringud

Kanaglifloosiini võrreldi glimepiriidiga kaksikravis koos metformiiniga ning sitagliptiiniga kolmikravis koos metformiini ja sulfonüüluureaga (tabel 5). Kanaglifloosin 100 mg kaksikravina koos metformiiniga põhjustas sarnase HbA_{1c} vähenemise võrreldes algse väärtusega ja 300 mg põhjustas parema ($p < 0,05$) HbA_{1c} vähenemise võrreldes glimepiriidiga, näidates sellega mittehalvemust. Väiksemal hulgal patsientidel, keda raviti kanaglifloosin 100 mg annusega (5,6%) ja kanaglifloosin 300 mg annusega (4,9%), esines vähemalt üks hüpoglükeemia episood/juht 52-nädalase ravi jooksul võrreldes glimepiriidiga ravitud rühmaga (34,2%). Uuringus, mis võrdles kanaglifloosiini 300 mg sitagliptiini 100 mg-ga kolmikravis koos metformiini ja sulfonüüluureaga, näitas kanaglifloosin mittehalvemust ($p < 0,05$) ja paremust ($p < 0,05$) HbA_{1c} vähenemise osas võrreldes sitagliptiiniga. Hüpoglükeemia episoodide/juhte kanaglifloosiini 300 mg ja sitagliptiini 100 mg annuse korral oli vastavalt 40,7% ja 43,2%. Veel täheldati kehakaalu ja süstoolse vererõhu olulist langust võrreldes nii glimepiriidi kui ka sitagliptiiniga.

Tabel 5. Efektiivsuse tulemused aktiivse kontrolliga kliinilistest uuringutest^a

| Võrdlus glimepiriidiga kaksikravis koos metformiiniga (52 nädalat) | | | |
|--|---|--------------------------------------|---|
| | Kanaglifloosin + metformiin | | Glimepiriid (tiitritud) + metformiin (N = 482) |
| | 100 mg (N = 483) | 300 mg (N = 485) | |
| HbA_{1c} (%) | | | |
| Algväärtus (keskmine) | 7,78 | 7,79 | 7,83 |
| Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine) | -0,82 | -0,93 | -0,81 |
| Erinevus võrreldes glimepiriidiga (kohandatud keskmine) (95% CI) | -0,01 ^b (-0,11, 0,09) | -0,12 ^b (-0,22, -0,02) | N/A ^c |
| Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7% | 53,6 | 60,1 | 55,8 |
| Kehakaal | | | |
| Algväärtus (keskmine) kg | 86,8 | 86,6 | 86,6 |
| %-line muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine) | -4,2 | -4,7 | 1,0 |
| Erinevus võrreldes glimepiriidiga (kohandatud keskmine) (95% CI) | -5,2 ^b (-5,7; -4,7) | -5,7 ^b (-6,2; -5,1) | N/A ^c |
| Võrdlus sitagliptiiniga kolmikravis koos metformiini ja sulfonüüluureaga (52 nädalat) | | | |
| | Kanaglifloosin 300 mg + metformiin ja sulfonüüluurea (N = 377) | | Sitagliptiin 100 mg + metformiin ja sulfonüüluurea (N = 378) |
| | | | |
| HbA_{1c} (%) | | | |
| Algväärtus (keskmine) | 8,12 | | 8,13 |
| Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine) | -1,03 | | -0,66 |
| Erinevus võrreldes sitagliptiiniga (kohandatud keskmine) (95% CI) | -0,37 ^b (-0,50; -0,25) | | N/A ^c |
| Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7% | 47,6 | | 35,3 |
| Kehakaal | | | |
| Algväärtus (keskmine) kg | 87,6 | | 89,6 |
| %-line muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine) | -2,5 | | 0,3 |
| Erinevus võrreldes sitagliptiiniga (kohandatud keskmine) (95% CI) | -2,8 ^d (-3,3; -2,2) | | N/A ^c |

^a Ravikavatsuslik populatsioon, kasutades viimast mõõtmist uuringus enne glükeemilist päästeravi.

^b p < 0,05.

^c Ei kohaldata.

^d p < 0,001.

Kanaglifloosiini esmane kombinatsioonravi metformiiniga

Kanaglifloosiini on hinnatud kombinatsioonis metformiiniga esmase kombinatsioonravina 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel dieet ja füüsiline koormus ei ole andnud tulemust. 100 mg kanaglifloosiini ja 300 mg kanaglifloosiini kombinatsioon XR metformiiniga andis tulemuseks statistiliselt suuremad HbA_{1c} sisalduse paranemised võrreldes ainult vastavate kanaglifloosiini annustega (100 mg ja 300 mg) või ainult XR metformiiniga (tabel 6).

Tabel 6. 26-nädalase aktiivkontrolliga kliinilise uuringu tulemused kanaglifloosiini ja metformiini esmase kombinatsioonravi puhul*

| Efektiivsuse näitaja | XR metformiin (N = 237) | 100 mg kanaglifloosiini (N = 237) | 300 mg kanaglifloosiini (N = 238) | 100 mg kanaglifloosiini + XR metformiin (N = 237) | 300 mg kanaglifloosiini + XR metformiin (N = 237) |
|---|--------------------------------|--|--|--|--|
| HbA_{1c} (%) | | | | | |
| Algväärtus (keskmine) | 8,81 | 8,78 | 8,77 | 8,83 | 8,90 |
| Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine) | -1,30 | -1,37 | -1,42 | -1,77 | -1,78 |
| Erinevus võrreldes 100 mg kanaglifloosiiniga (kohandatud keskmine) (95% CI) † | | | | -0,40‡ (-0,59; -0,21) | |
| Erinevus võrreldes 300 mg kanaglifloosiiniga (kohandatud keskmine) (95% CI) † | | | | | -0,36‡ (-0,56; -0,17) |
| Erinevus võrreldes XR metformiiniga (kohandatud keskmine) (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) |
| Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7% | 43 | 39 | 43 | 50 ^{§§} | 57 ^{§§} |
| Kehakaal | | | | | |
| Algväärtus (keskmine), kg | 92,1 | 90,3 | 93,0 | 88,3 | 91,5 |
| % muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine) | -2,1 | -3,0 | -3,9 | -3,5 | -4,2 |
| Erinevus võrreldes XR metformiiniga (kohandatud keskmine) (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) |

-
- * Ravikavatsuslik populatsioon
 - † Vähimruutude keskmine, kohandatud kaasmuutujatele, sh esialgne väärtus ja stratifikatsiooni tegur
 - ‡ Kohandatud $p = 0,001$
 - § Kohandatud $p < 0,01$
 - §§ Kohandatud $p < 0,05$

Patsientide erirühmad

Patsientide erirühmades (eakad patsiendid, patsiendid, kelle eGFR oli 30 kuni < 50 ml/min/1,73 m², ja kardiovaskulaarse haiguse või selle suure riskiga patsiendid) läbi viidud kolmes uuringus lisati kanaglifloosiin patsientide olemasolevale stabiilsele suhkurtõve ravile (dieet, monoterapia või kombineeritud ravi).

Eakad

Kokku 714 patsienti vanuses ≥ 55 kuni ≤ 80 aastat (227 patsienti vanuses 65 kuni < 75 ja 46 patsienti vanuses 75 kuni ≤ 80 aastat), kelle vere glükoosisalduse kontroll oli suhkurtõve raviga (veresuhkrusisaldust vähendavad ravimid ja/või dieet ja füüsiline koormus) ebaadekvaatne, osales 26 nädala jooksul topeltpeimedas platseebokontrolliga uuringus. Statistiliselt olulisi ($p < 0,001$) muutusi võrreldes algse HbA_{1c} väärtusega $-0,57\%$ ja $-0,70\%$ võrreldes platseeboga täheldati vastavalt 100 mg ja 300 mg annuse puhul (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Patsiendid, kelle eGFR oli < 60 ml/min/1,73 m²

Nende patsientide ühendatud analüüsis (N = 721), kelle esialgne eGFR oli 45 kuni < 60 ml/min/1,73 m², põhjustas kanaglifloosiin kliiniliselt olulist HbA_{1c} vähenemist võrreldes platseeboga: $-0,47\%$ kanaglifloosiin 100 mg puhul ja $-0,52\%$ kanaglifloosiin 300 mg puhul. Patsientidel esialgse eGFR-iga 45 kuni < 60 ml/min/1,73 m², keda raviti kanaglifloosiin 100 mg ja 300 mg-ga, esines keskmine protsentuaalne kehakaalu muutus võrreldes platseeboga vastavalt $-1,8\%$ ja $-2,0\%$

Nende patsientide ühendatud analüüsis (N = 348), kelle esialgne eGFR oli < 45 ml/min/1,73 m², põhjustas kanaglifloosiin HbA_{1c} mõõdukat vähenemist võrreldes platseeboga: $-0,23\%$ kanaglifloosiin 100 mg puhul ja $-0,39\%$ kanaglifloosiin 300 mg puhul.

Enamik patsiente, kelle esialgne eGFR oli < 60 ml/min/1,73 m², said insuliini ja/või sulfonüüluureat. Sobivalt eeldatava hüpopglükeemia suurenemisega, kui hüpopglükeemiaga mitteseotud ravim lisatakse insuliinile ja/või sulfonüüluureale, täheldati hüpopglükeemia episoodide/juhtude esinemise suurenemist kanaglifloosiini lisamisel insuliinile ja/või sulfonüüluureale (vt lõik 4.8).

Tühja kõhu plasma glükoosisaldus

Neljas platseebokontrolliga uuringus põhjustas ravi kanaglifloosiiniga monoterapiiana või täiendava ravina koos ühe või kahe suukaudse veresuhkrusisaldust vähendava ravimiga esialgse FPG keskmisi muutusi võrreldes platseeboga $-1,2$ mmol/l kuni $-1,9$ mmol/l kanaglifloosiin 100 mg puhul ja $-1,9$ mmol/l kuni $-2,4$ mmol/l kanaglifloosiin 300 mg puhul. Need vähenemised püüsid raviperioodi jooksul ja peaaegu maksimaalsena pärast esimest ravipäeva.

Postprandiaalne glükoos

Kasutades toidusegu manustamise testi, põhjustas ravi kanaglifloosiiniga monoterapiiana või täiendava ravina koos ühe või kahe suukaudse veresuhkrusisaldust vähendava ravimiga postprandiaalse glükoosisalduse (PPG) vähenemist esialgsest väärtusest võrreldes platseeboga $-1,5$ mmol/l kuni $-2,7$ mmol/l kanaglifloosiin 100 mg puhul ja $-2,1$ mmol/l kuni $-3,5$ mmol/l kanaglifloosiin 300 mg puhul söögieelse glükoosikontsentratsiooni vähenemise ning postprandiaalse glükoosi liikumise vähenemise tõttu.

Kehakaal

Kanaglifloosin 100 mg ja 300 mg monoteraapiana ning kaksik- või kolmikravina põhjustas 26. nädalal võrreldes platseeboga statistiliselt olulist protsentuaalset kehakaalu langust.

Kahes 52-nädalases aktiivse kontrolliga uuringus, mis võrdlesid kanaglifloosini glimepiriidi ja sitagliptiiniga, oli püsiv ja statistiliselt oluline keskmine protsentuaalne kehakaalu langus kanaglifloosiniga täiendava ravina metformiinile –4,2% kanaglifloosin 100 mg ja –4,7% kanaglifloosin 300 mg puhul võrreldes glimepiriidi ja metformiini kombinatsiooniga (1,0%) ning –2,5% kanaglifloosin 300 mg puhul kombinatsioonis metformiini ja sulfonüüluureaga võrreldes sitagliptiiniga kombinatsioonis metformiini ja sulfonüüluureaga (0,3%).

Patsientide alarühmas (N = 208) aktiivse kontrolliga kaksikravi uuringust metformiiniga, kellele tehti kahekordse energiaga densitomeetria (DXA) ja kõhu kompuutertomograafia (KT) uuring keha koostise uurimiseks, näidati, et ligikaudu kaks kolmandikku kehakaalu langusest kanaglifloosini toimel oli põhjustatud rasvkoe kaotusest, mille korral kaotati samas koguses vistseraalset ja abdominaalset nahaalust rasva. Kakssada üksteist (211) patsienti eakate patsientide kliinilisest uuringust osales keha koostise alluuringus, kus kasutati DXA keha koostise analüüsi. See näitas, et ligikaudu kaks kolmandikku kehakaalu kaotusest kanaglifloosini tõttu võrreldes platseeboga oli põhjustatud rasvkoe kaotusest. Olulisi muutusi luutiheduses trabekulaarses ja kortikaalses piirkonnas ei esinenud.

Vererõhk

Platseebokontrolliga uuringutes vähendas ravi 100 mg ja 300 mg kanaglifloosiniga süstoolset vererõhku keskmiselt vastavalt -3,9 mmHg ja -5,3 mmHg võrreldes platseeboga (-0,1 mmHg) ja vähemal määral diastoolset vererõhku, keskmiste muutustega -2,1 mmHg ja -2,5 mmHg vastavalt 100 mg ja 300 mg kanaglifloosiniga, võrreldes platseeboga (-0,3 mmHg). Südame löögisageduses olulisi muutusi ei esinenud.

Patsiendid, kelle algtaseme HbA_{1c} > 10% kuni ≤ 12%

Alamuuringus patsientidega, kelle algtaseme HbA_{1c} oli > 10% kuni ≤ 12%, põhjustas kanaglifloosini monoteraapia HbA_{1c} vähenemist võrreldes algtasemega (platseeboga kohandamata) 100 mg ja 300 mg kanaglifloosini puhul vastavalt -2,13% ja -2,56%.

Kardiovaskulaarsed tulemused CANVAS programmis

CANVAS programmis (uuringute CANVAS ja CANVAS-R ühendatud analüüs) hinnati kanaglifloosini mõju kardiovaskulaarsetele sündmustele 2. tüüpi diabeediga täiskasvanutel, kellel oli kardiovaskulaarne haigus või risk kardiovaskulaarse haiguse tekkeks (kaks või enam kardiovaskulaarse haiguse riskitegurit). Need uuringud olid mitmekeskuselised, mitmerahvuselised, randomiseeritud, topeltpimedad, paralleelrühmadega, sarnaste kaasamis- ja välistamiskriteeriumitega ning läbi viidud sarnastel patsiendirühmadel. CANVAS programmis võrreldi riski raske kardiovaskulaarse kõrvaltoime sündmuse tekkeks (*Major Adverse Cardiovascular Event (MACE)*), mis defineeriti koondtulemusnäitajana (kardiovaskulaarne surm, mittefataalne infarkt ja mittefataalne insult), kanaglifloosini- ja platseeborühmas patsientidel, kes said ka diabeedi ja ateroskleroosilise kardiovaskulaarse haiguse standardset baasravi.

Uuringus CANVAS randomiseeriti isikud suhtega 1:1:1 100 mg kanaglifloosini, 300 mg kanaglifloosini või sobitatud platseeborühma. Uuringus CANVAS-R randomiseeriti isikud suhtega 1:1 100 mg kanaglifloosini või sobitatud platseeborühma; lubatud oli annuse tiitrimine 300 mg-ni (põhinedes ravimi talutavusel ja glükeemilisel vajadusel) pärast 13. nädalat. Samaaegset diabeedivastast ja ateroskleroosi ravi oli lubatud kohandada vastavalt nende haiguste standardravile.

Kokku raviti 10 134 patsienti (4327 uuringus CANVAS ja 5807 uuringus CANVAS-R; kokku 4344 randomiseeriti platseeb- ja 5790 kanaglifloosini rühmadesse) keskmise ekspositsiooni kestusega 149 nädalat (223 nädalat uuringus CANVAS ja 94 nädalat uuringus CANVAS-R). Uuringute lõpuks oli elus 99,6% isikutest. Keskmine vanus oli 63 aastat ja 64% olid meessoost. Kuuekümmen kuuel

protsendil isikutest oli anamneesis kardiovaskulaarne haigus, seejuures 56% anamneesis südame isheemiatõbi, 19% tserebrovaskulaarne haigus ja 21% perifeersete veresoonte haigus; 14% oli anamneesis südamepuudulikkus.

Algtaseme HbA_{1c} oli keskmiselt 8,2% ja diabeedi keskmine kestus oli 13,5 aastat.

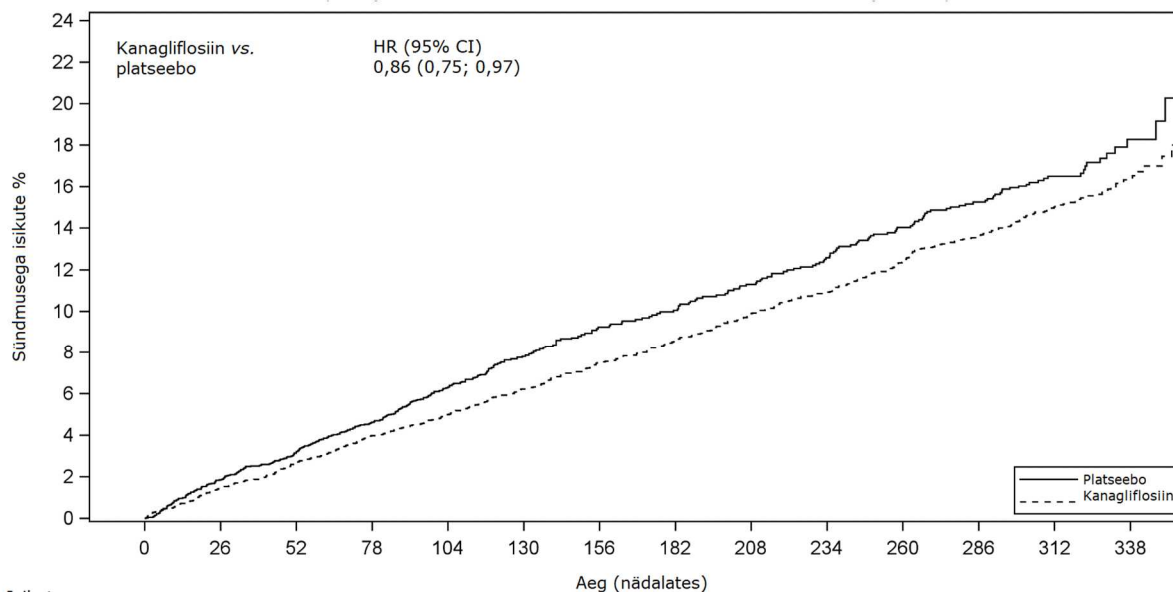
Patsientide uuringusse kaasamise ajal oli tingimuseks eGFR > 30 ml/min/1,73 m². Algtasemel oli normaalse neerufunktsiooniga või kerge neerukahjustusega 80% patsientidest ning mõõdukas neerukahjustus esines 20% patsientidest (keskmine eGFR 77 ml/min/1,73 m²). Algtasemel said patsiendid ravi ühe või mitme diabeedivastase ravimpreparaadiga, sh metformiin (77%), insuliin (50%) ja sulfonüüluurea (43%).

CANVAS programmi esmane tulemusnäitaja oli aeg MACE esmase avaldumiseni. Teised tulemusnäitajad järjestikuste tingimuslike hüpoteeside kontrollimiseks olid igal põhjusel suurem ja kardiovaskulaarne suurem.

Kanaglifloosiini ühendatud rühmade patsientidel (100 mg kanaglifloosiini, 300 mg kanaglifloosiini ja 100 mg-lt 300 mg-ni tiitritud kanaglifloosiini rühmade koondanalüüs) oli MACE haigestumus väiksem kui platseeborühmas: 2,69 *versus* 3,15 patsienti 100 patsientaasta kohta (koondanalüüsi riskitiheduste suhe: 0,86; 95% CI (0,75; 0,97)).

Allpool on esitatud Kaplan-Meieri kõver MACE esmase avaldumise kohta. Selle järgi täheldati MACE haigestumuse vähenemist kanaglifloosiini rühmas juba 26. nädalaks ning vähenemine püsis uuringu lõpuni (vt joonis 1).

Joonis 1. Aeg MACE esmase avaldumiseni



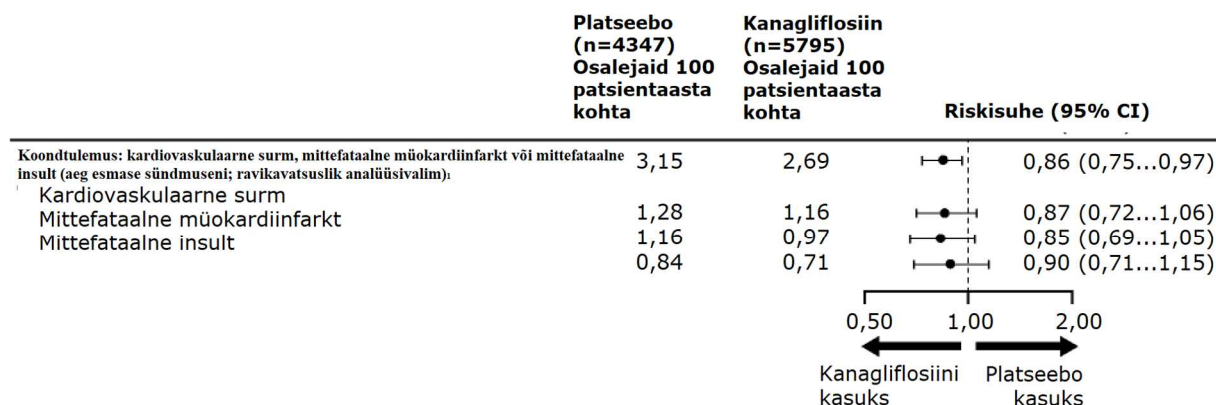
Isikute arv

| | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----|
| Platseebo | 4347 | 4239 | 4153 | 4061 | 2942 | 1626 | 1240 | 1217 | 1187 | 1156 | 1120 | 1095 | 789 | 216 |
| Kanaglifloosin | 5795 | 5672 | 5566 | 5447 | 4343 | 2984 | 2555 | 2513 | 2460 | 2419 | 2363 | 2311 | 1661 | 448 |

Uuringus osales 2011 patsienti, kelle eGFR oli 30 kuni < 60 ml/min/1,73 m². MACE leiud 30 kuni < 60 ml/min/1,73 m², 30 kuni < 45 ml/min/1,73 m² ja 45 kuni < 60 ml/min/1,73 m² alarühmades olid kooskõlas üldiste tulemustega.

Iga MACE komponent mõjutas positiivselt koondtulemust, nagu on näidatud joonisel 2. 100 mg ja 300 mg kanaglifloosiini annuste puhul olid tulemused kooskõlas kombineeritud annuserühmades saadud tulemustega.

Joonis 2. Ravitoime esmasele koondtulemusnäitajale ja selle komponentidele



¹ P-väärtus paremus järgi (2-poolne) = 0,0158.

Igal põhjusel suurem CANVAS programmis

Kombineeritud kanaglifloosiini rühmas oli riskitiheduste suhe igal põhjusel suuremuse puhul võrreldes platseeboga 0,87; 95% CI (0,74; 1,01).

Südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimine CANVAS programmis

Kanaglifloosiin vähendas riski hospitaliseerimist vajava südamepuudulikkuse tekkeks võrreldes platseeboga (riskitiheduste suhe 0,67; 95% CI (0,52; 0,87)).

Renaalsed tulemusnäitajad CANVAS programmis

Riskitiheduste suhe esmase lahendatud nefropaatia juhu saavutamise aja osas (seerumi kreatiniinisalduse kahekordistumine, vajadus neeruasendusravi järele ja neeru surm) oli 0,53 (95% CI: 0,33; 0,84) kanaglifloosiinirühmas (0,15 juhtu 100 patsientaasta kohta) võrreldes platseeboga (0,28 juhtu 100 patsientaasta kohta). Lisaks vähendas kanaglifloosiin albuminuuria progresseerumist 25,8% võrra võrreldes platseeboga (29,2%) (HR: 0,73; 95% CI: 0,67; 0,79) patsientidel, kellel oli ravi alguses normo- või mikroalbuminuuria.

Renaalsed tulemused uuringus CREDENCE

100 mg kanaglifloosiini mõju renaalsetele sündmustele 2. tüüpi suhkurtõvega ja diabeetilise neeruhaigusega (*diabetic kidney disease, DKD*) täiskasvanutel, kelle hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni määr (eGFR) on 30 kuni < 90 ml/min/1,73 m² ja kellel on albuminuuria (kreatiniin > 300 kuni 5000 mg/g), hinnati kliinilises uuringus kanaglifloosiini ja renaalsete sündmuste hindamiseks tõendatud nefropaatiaga diabeedi korral (*Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation Trial, CREDENCE*). See oli mitmekeskuseline paljurahvuseline randomiseeritud topeltpime sündmustekeskne, platseeboga kontrollitud, paralleelrühmadega uuring. Uuringus CREDENCE võrreldi riski DKD tekkeks (mis defineeriti koondandmetel lõppstaadiumis neeruhaiguse, seerumi kreatiniinisalduse kahekordistumise, renaalse või kardiovaskulaarse surmana) 100 mg kanaglifloosiini ja platseeboga võrdluses DKD standardravi foonil, kaasa arvatud angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid või angiotensiini retseptori blokaatorid (ARB). 300 mg kanaglifloosiini selles uuringus ei hinnatud.

Uuringus CREDENCE randomiseeriti isikud 1:1 saama kas 100 mg kanaglifloosiini või platseebot ning kihitati eGFR sõltelsti järgi 30 kuni < 45, 45 kuni < 60, 60 kuni < 90 ml/min/1,73 m² kihtidesse. Ravi 100 mg kanaglifloosiiniga jätkati patsientidel kuni dialüüsi alustamiseni või kuni neerutrantsplatsioonini.

Kokku raviti 4397 isikut keskmise ekspositsiooni kestusega 115 nädalat. Keskmise vanus oli 63 aastat ja 66% olid mehed.

Keskmine ravieelne HbA_{1c} oli 8,3% ja ravieelne uriini albumiin/kreatiniini mediaan oli 927 mg/g. Ravieelselt kõige sagedamini kasutatud hüperglükeemiavastased ained (*antihyperglycaemic agents*, AHA) olid insuliin (65,5%), biguaanidid (57,8%) ja sulfonüüluuread (28,8%). Peaaegu kõik isikud (99,9%) kasutasid randomiseerimise hetkel AKE inhibiitorit või ARB-d. Ligikaudu 92% isikutest said ravieelselt kardiovaskulaarset ravi (mis ei hõlma AKE inhibiitorit/ARB-d) ning ligikaudu 60% võtsid tromboosivastast ainet (kaasa arvatud atsetüülsalitsüülhape) ja 69% võtsid statiine.

Keskmine ravieelne eGFR oli 56,2 ml/min/1,73 m² ja ligikaudu 60%-l populatsioonist oli ravieelne eGFR < 60 ml/min/1,73 m². Varasema KV haigusega isikute osakaal oli 50,4%; 14,8%-l oli anamneesis südamepuudulikkus.

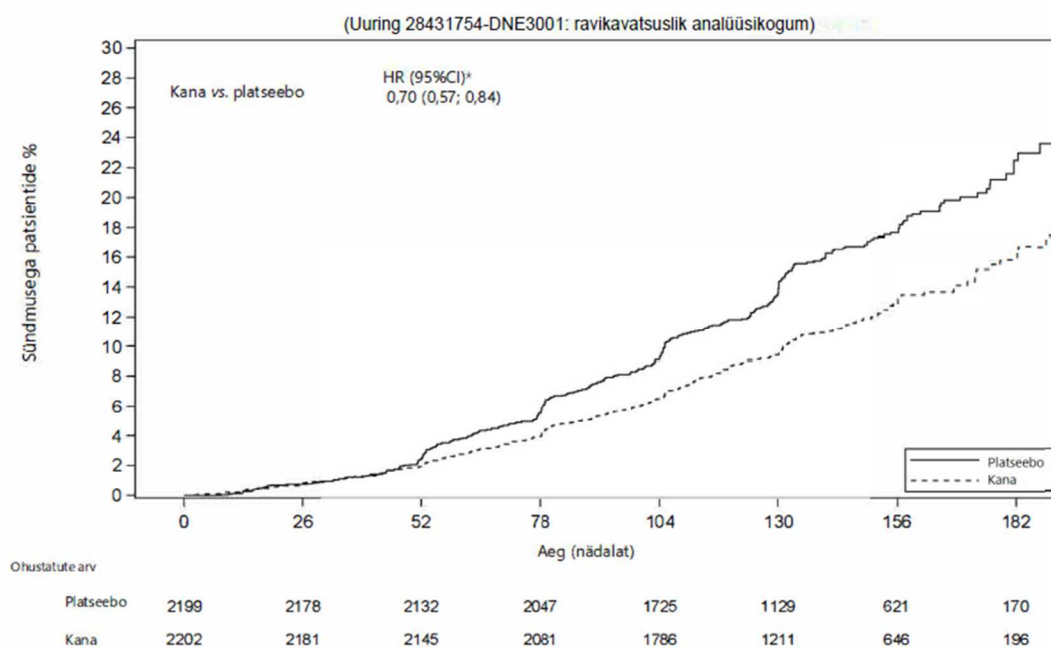
Esmane koondtulemusnäitaja uuringus CREDENCE oli aeg ESKD esmakordse avaldumiseni (defineeritud kui eGFR < 15 ml/min/1,73 m², regulaarse dialüüsravi alustamine või neerutrantsplaatatsioon), seerumi kreatiniinisalduse kahekordistumiseni ja renaalsete või kardiovaskulaarsete surmani.

100 mg kanaglifloosini vähendas märkimisväärselt riski esmase koondtulemusnäitaja ESKD esmakordseks avaldumiseks, seerumi kreatiniinisalduse kahekordistumiseks ja renaalsete või kardiovaskulaarsete surmaks [p < 0,0001; HR: 0,70; 95% CI: 0,57; 0,84] (vt joonis 4). Ravi mõju oli kõigis alarühmades ühtlane, kaasa arvatud kõik kolm eGFR kihti ja isikud, kellel oli või puudus KV haigus anamneesis.

Põhinedes Kaplan-Meieri kõveral aja kohta esmase koondtulemusnäitaja esmakordse avaldumiseni, mis on esitatud allpool, oli ravitoime tõendatud alates 100 mg kanaglifloosini kasutamise 52. nädalast ning püsis kuni uuringu lõpuni (vt joonis 3).

100 mg kanaglifloosini annus vähendas märkimisväärselt teiseste kardiovaskulaarsete tulemusnäitajate riski, nagu on näidatud joonisel 4.

Joonis 3. CREDENCE: aeg esmase koondtulemusnäitaja esmakordse avaldumiseni



* Esmase tulemusnäitaja 95% RCI (*Repeated Confidence Interval*, korduv usaldusintervall), FW I tüüpi veamääraga (*family-wise type I error-rate*) kontrollitud kahepoolse olulisuse nivoo 0,05.

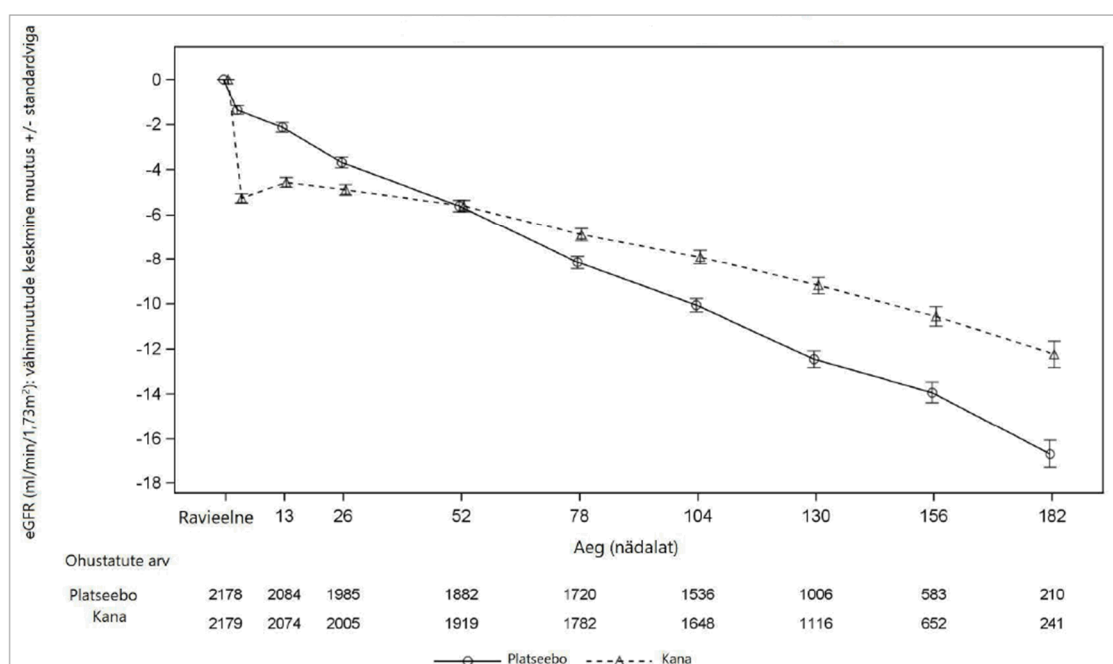
Joonis 4. Ravi mõju esmasele koondtulemusnäitajale ja selle komponentidele ning teistele tulemusnäitajatele

| Tulemusnäitaja | Platseebo | | Kanaglifloosiin | | Riskitiheduste suhe (95% CI) | P-väärtus |
|---|-----------------|--|-----------------|--|------------------------------|-----------|
| | n/N (%) | Sündmuskordaja 100 patsientaasta kohta | n/N (%) | Sündmuskordaja 100 patsientaasta kohta | | |
| Esmane koondtulemusnäitaja | 340/2199 (15,5) | 6,12 | 245/2202 (11,1) | 4,32 | 0,70 (0,57; 0,84)* | <0,0001 |
| ESKD | 165/2199 (7,5) | 2,94 | 116/2202 (5,3) | 2,04 | 0,68 (0,54; 0,86) | 0,0015 |
| Seerumi kreatiiniin 2x | 188/2199 (8,5) | 3,38 | 118/2202 (5,4) | 2,07 | 0,60 (0,48; 0,76) | <0,0001 |
| Renaalne surm | 5/2199 (0,2) | 0,09 | 2/2202 (0,1) | 0,03 | - | - |
| KV surm† | 140/2199 (6,4) | 2,44 | 110/2202 (5,0) | 1,90 | 0,78 (0,61; 1,00) | NS |
| KV surma/HHF koond | 253/2199 (11,5) | 4,54 | 179/2202 (8,1) | 3,15 | 0,69 (0,57; 0,83) | 0,0001 |
| KV surm, mitteletaalse MI ja mitteletaalne insult | 269/2199 (12,2) | 4,87 | 217/2202 (9,9) | 3,87 | 0,80 (0,67; 0,95) | 0,0121 |
| HHF‡ | 141/2199 (6,4) | 2,53 | 89/2202 (4,0) | 1,57 | 0,61 (0,47; 0,80) | 0,0003 |
| Seerumi kreatiiniin 2x, ESKD ja renaalse surma koond | 224/2199 (10,2) | 4,04 | 153/2202 (6,9) | 2,70 | 0,66 (0,53; 0,81) | <0,0001 |
| KV surm† | 140/2199 (6,4) | 2,44 | 110/2202 (5,0) | 1,90 | 0,78 (0,61; 1,00) | NS |
| Igal põhjusel suremus | 201/2199 (9,1) | 3,50 | 168/2202 (7,6) | 2,90 | 0,83 (0,68; 1,02) | NS |
| KV surma, mitteletaalse MI, mitteletaalse insuldi, HHF ja ebastabiilse stenokardia tõttu hospitaliseerimise koond | 361/2199 (16,4) | 6,69 | 273/2202 (12,4) | 4,94 | 0,74 (0,63; 0,86) | NS |

CI = usaldusintervall; ESKD = lõppstaadiumis neeruhaigus; 2x = kahekordistumine; KV = kardiovaskulaarne; NS = ebaoluline; HHF = hospitaliseerimine südamepuudulikkuse tõttu; MI = müokardi infarkt.
 * Esmase tulemusnäitaja 95% RCI (Repeated Confidence Interval, korduv usaldusintervall), FW I tüüpi veamäär (family wise type I error rate) kontrollitud kahepoolse olulisuse nivooaga 0,05.
 † Esmaste ja teiste tulemusnäitajate kontroll teostati kasutades 2-poolset alfa-taset vastavalt 0,022 ja 0,038.
 ‡ KV surm on esindatud nii osana esmasest koondtulemusnäitajast kui ka teise tulemusnäitajana, mis läbis ametliku hüpoteesi kontrollimise.

Nagu näidatud joonisel 5, oli platseeborühma patsientidel eGFR vähenemine ajas progresseeruvalt lineaarne; vastupidiselt esines kanaglifloosiini rühmas järsk langus 3. nädalal ja sellele järgnes aeglasem langus pikema aja jooksul; pärast 52. nädalat oli eGFR vähimruutude keskmine vähenemine kanaglifloosiini rühmas väiksem kui platseeborühmas ning ravitoime püsis kuni ravi lõpuni.

Joonis 5. eGFR vähimruutude keskmine muutus ajas võrreldes ravieelsega (raviaegne analüüsikogum)



Uuringus CREDENCE oli renaalsete kõrvaltoimete sündmuskordaja 100 mg kanaglifloosiini rühmas väiksem kui platseeborühmas (vastavalt 5,71 ja 7,91 sündmust 100 patsientaasta kohta vastavalt 100 mg kanaglifloosiini ja platseebo puhul).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada kanaglifloosiiniga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta 2. tüüpi suhkurtõve korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Kanaglifloosiini farmakokineetika on olemuselt samasugune tervetel isikutel ja 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel. Pärast suukaudsete 100 mg ja 300 mg üksikannuse manustamist tervetele katseisikutele imendus kanaglifloosiin kiiresti maksimaalse plasmakontsentratsiooni (T_{max} mediaan) saavutamiseks 1...2 tundi pärast annustamist. Kanaglifloosiini plasma C_{max} ja AUC suurenesid annusega proportsionaalselt vahemikus 50...300 mg. Näiv terminaalne poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) (väljendatuna keskmine \pm standardhälve) oli $10,6 \pm 2,13$ tundi ja $13,1 \pm 3,28$ tundi vastavalt 100 mg ja 300 mg annuse puhul. Kanaglifloosiini 100...300 mg manustamisel üks kord päevas saavutati tasakaalukontsentratsioon 4...5 päeva jooksul. Kanaglifloosiini farmakokineetika ei sõltu ajast ja see akumuleerus plasmas kuni 36% pärast 100 mg ja 300 mg korduvannuseid.

Imendumine

Kanaglifloosiini keskmine absoluutne suukaudne biosaadavus on ligikaudu 65%. Suure rasvasisaldusega toidu manustamine koos kanaglifloosiiniga ei mõjutanud kanaglifloosiini farmakokineetikat, mistõttu Invokanat võib võtta koos toiduga või ilma. Võime tõttu vähendada postprandiaalset plasma glükoosisisalduse kõikumist soolest glükoosi imendumise viivituse tõttu soovitatakse Invokanat võtta enne päeva esimest söögikorda (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Jaotumine

Kanaglifloosiini keskmine jaotusruumala tasakaaluseisundis pärast ühekordset intravenooset infusiooni tervetele vabatahtlikele oli 83,5 liitrit, mis viitab ulatuslikule jaotumisele kudedes. Kanaglifloosiin seondub ulatuslikult plasmavalkudega (99%), peamiselt albumiiniga. Valkudega seondumine ei sõltu kanaglifloosiini plasmakontsentratsioonist. Valkudega seondumine ei ole neeru- või maksakahjustusega patsientidel muutunud.

Biotransformatsioon

O-glükuroonimine on kanaglifloosiini peamine metaboolne eritumistee. Kanaglifloosiin glükuroonitakse UGT1A9 ja UGT2B4 poolt kaheks inaktiivseks *O*-glükuroniidmetaboliidiks. Kanaglifloosiini CYP3A4 poolt vahendatud (oksüdatiivne) metabolism on inimestel minimaalne (ligikaudu 7%).

In vitro uuringutes ei inhibeerinud kanaglifloosiin suuremates annustes kui terapeutilised annused tsütokroom P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 või CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 isoensüüme, samuti ei indutseerinud CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 isoensüüme. *In vivo* ei täheldatud kliiniliselt olulisi toimeid CYP3A4-le (vt lõik 4.5).

Eritumine

Pärast suukaudse [^{14}C]kanaglifloosiini üksikannuse manustamist tervetele isikutele leiti 41,5%, 7,0% ja 3,2% manustatud radioaktiivsest annusest väljaheitest vastavalt kanaglifloosiini, hüdroksüülmetaboliidi ja *O*-glükuroniidmetaboliidina. Kanaglifloosiini enterohepaatiline ringe oli ebaoluline.

Ligikaudu 33% manustatud radioaktiivsest annusest eritus uriiniga peamiselt *O*-glükuroniidmetaboliitidena (30,5%). Alla 1% annusest eritus muutumatu kanagliflosiinina uriinis. 100 mg ja 300 mg annuse renaalne kliirens oli vahemikus 1,30...1,55 ml/min.

Kanagliflosiin on väikese kliirensiga aine, selle keskmine süsteemne kliirens tervetel isikutel pärast intravenooset manustamist on 192 ml/min.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Avatud üksikannuse uuringus hinnati kanagliflosiini 200 mg annuse farmakokineetikat erineva neerukahjustuse astmega osalejatel [klassifitseeritud, kasutades CrCl Cockcroft-Gaulti valemi alusel] võrreldes tervete isikutega. Uuring hõlmas 8 normaalse neerutalitlusega (CrCl \geq 80 ml/min) isikut, 8 kerge neerukahjustusega (CrCl 50 kuni < 80 ml/min) isikut, 8 mõõduka neerukahjustusega (CrCl 30 kuni < 50 ml/min) isikut, 8 raske neerukahjustusega (CrCl < 30 ml/min) isikut ja 8 ESKD-ga hemolüüsi saavat isikut.

Kanagliflosiini C_{max} oli mõõdukalt suurenenud 13%, 29% ja 29% võrra vastavalt kerge, mõõduka ja raske neerupuudulikkuse korral, kuid mitte hemodialüüsi saavatel osalejatel. Võrreldes tervete isikutega oli kanagliflosiini AUC suurenenud ligikaudu 17%, 63% ja 50% võrra vastavalt kerge, mõõduka ja raske neerukahjustuse korral, kuid see oli samasugune ESKD-ga osalejatel ning tervetel isikutel.

Hemodialüüs eemaldas kanagliflosiini ebaolulisel määral.

Maksakahjustus

Võrreldes normaalse maksatalitlusega patsientidega olid C_{max} -i ja AUC_{∞} geomeetriselised keskmised suhted pärast 300 mg kanagliflosiini üksikannuse manustamist vastavalt 107% ja 110% Child-Pugh' klassi A (kerge maksakahjustus) kuuluvatel isikutel ning vastavalt 96% ja 111% Child-Pugh' klassi B (mõõdukas maksakahjustus) kuuluvatel isikutel.

Neid erinevusi ei peeta kliiniliselt olulisteks. Kliiniline kogemus raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass C) puudub.

Eakad (\geq 65-aastased)

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi alusel puudus vanusel kliiniliselt oluline mõju kanagliflosiini farmakokineetikale (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

Lapsed

I faasi laste uuringus hinnati kanagliflosiini farmakokineetikat ja farmakodünaamikat 2. tüüpi suhkurtõvega lastel ja noorukitel vanuses \geq 10 kuni < 18 aastat. Täheldatud farmakokineetilised ja farmakodünaamilised vastused olid kooskõlas täiskasvanud isikutel täheldatutega.

Teised patsientide erirühmad

Farmakogeneetika

Nii UGT1A9 kui ka UGT2B4 on geneetilise polümorfismi subjektid. Kliiniliste andmete koondanalüüsis täheldati kanagliflosiini AUC suurenemist (26% ja 18%) isikutel, kellel esines vastavalt UGT1A9*1/*3 alleel ja UGT2B4*2/*2 alleel. Seda kanagliflosiini ekspositsiooni suurenemist ei peeta kliiniliselt oluliseks. Toime homosügootidel (UGT1A9*3/*3, esinemissagedus < 0,1%) on tõenäoliselt tugevam, kuid seda ei ole uuritud.

Soo, rassi/rahvuse või kehamassiindeksi alusel puudus neil omadustel kliiniliselt oluline mõju kanagliflosiini farmakokineetikale.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Kanaglifloosiinil ei olnud toimeid fertiilsusele ja varasele embrüonaalsele arengule rottidel annustes, mis kuni 19 korda ületasid maksimaalse soovitatava annuse inimesele (MRHD).

Loote arengu uuringutes rottidel täheldati metatarsaalsete luude luustumise hilinemist plasmakontsentratsiooni juures, mis oli 73 ja 19 korda suurem kui 100 mg ja 300 mg kliinilised plasmakontsentratsioonid. Ei ole teada, kas luustumise hilinemist saab panna kanaglifloosiini toime arvele kaltsiumi homeostaasile, mida on täheldatud täiskasvanud rottidel. Kanaglifloosiini ja metformiini kombinatsiooni ning kanaglifloosiini ekspositsioonid olid 43 ja 12 korda suuremad kui 100 mg ja 300 mg kliinilised ekspositsioonid, täheldati ka luustumise hilinemist, mis oli enam väljendunud kui ainult metformiini kasutamisel.

Pre- ja postnataalse arengu uuringus põhjustas emasloomadele manustatud kanaglifloosiin (manustatuna 6. gestatsioonipäevast kuni 20. laktatsioonipäevani) väiksemaid kehakaale isastel ja emastel järglastel emasloomale toksiliste annuste (> 30 mg/kg päevas) juures (plasmakontsentratsioonid ületasid $\geq 5,9$ korda plasmakontsentratsioonid inimestel maksimaalse soovitatava annuse korral). Emaslooma toksilisus piirdus kaalutõusu pidurdumisega.

Noorrottide uuringus, kellele manustati kanaglifloosiini 1. kuni 90. postnataalsel päeval, ei ilmnenud suurenenud tundlikkust võrreldes täiskasvanud rottidel täheldatud toimetega. Kuid neeruvaagna laienemist tuvastati täheldatava toimeteta annuse plasmakontsentratsioonide juures, mis olid 2,4 ja 0,6 korda suuremad kui 100 mg ja 300 mg kliinilised plasmakontsentratsioonid, ning see ei olnud täielikult pöörduv ligikaudu 1-kuulise taastumisperioodi jooksul. Püsivaid leide noorrottide neerudes võib tõenäoliselt seostada roti arenevate neerude vähenenud võimega tulla toime kanaglifloosiinist põhjustatud uriinihulga suurenemisega, sest roti neerude funktsionaalne küpsemine kestab kuni 6. elunädalani.

Kanaglifloosiin ei suurendanud isas- ja emashiirtel kasvajate esinemissagedust 2-aastases uuringus annustega 10, 30 ja 100 mg/kg. Suurim annus 100 mg/kg on AUC ekspositsiooni alusel kuni 14 korda suurem 300 mg kliinilisest annusest. Kanaglifloosiin suurendas testikulaarse Leydigi rakkude kasvaja esinemissagedust isastel rottidel kõikides testitud annustes (10, 30 ja 100 mg/kg); väikseim annus 10 mg/kg on AUC ekspositsiooni alusel ligikaudu 1,5 korda suurem 300 mg kliinilisest annusest. Suuremad kanaglifloosiini annused (100 mg/kg) suurendasid isastel ja emastel rottidel feokromotsütoomide ja neeru tubulaarsete kasvajate esinemissagedust; AUC ekspositsiooni alusel on 30 mg/kg päevas feokromotsütoomide ja neeru tubulaarsete kasvajate korral umbes 4,5 korda suurem kui ekspositsioon ööpäevase kliinilise annuse 300 mg korral. Prekliiniliste ja kliiniliste mehhanistlike uuringute alusel peetakse Leydigi rakkude kasvajaid, neeru tubulaarseid kasvajaid ja feokromotsütoome rottidele spetsiifiliseks. Kanaglifloosiinist indutseeritud neerutorukeste kasvajakasv ja feokromotsütoomid rottidel näivad olevat põhjustatud süsivesikute malabsorptsiooni poolt kanaglifloosiini intestinaalset SGLT1 inhibeeriva toime tõttu rottide sooles; mehhanistlikud kliinilised uuringud ei ole näidanud süsivesikute malabsorptsiooni inimestel kanaglifloosiini annuste korral, mis kuni 2 korda ületavad inimestele soovitatava kliinilise annuse. Leydigi rakkude kasvajakasv on seotud luteiniseeriva hormooni (LH) sisalduse suurenemisega, mis on rottidel teadaolev Leydigi rakkude kasvajate tekkemehhanism. 12-nädalases kliinilises uuringus ei suurenenud kanaglifloosiiniga ravitud meespatsientidel stimuleerimata luteiniseeriva hormooni sisaldus.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoos
Mikrokristalliline tselluloos
Hüdroksüpropüütselluloos
Naatriumkroskarmelloos
Magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate

Invokana 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Polü(vinüülalkohol)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 3350
Talk
Kollane raudoksiid (E172)

Invokana 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Polü(vinüülalkohol)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 3350
Talk

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüvinüülkloriid/alumiinium (PVC/Alu) perforeeritud üksikannuseline blister.
Pakendi suurused 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1, ja 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Invokana 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/13/884/001 (10 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/13/884/002 (30 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/13/884/003 (90 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/13/884/004 (100 õhukese polümeerikattega tabletti)

Invokana 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/13/884/005 (10 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/13/884/006 (30 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/13/884/007 (90 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/13/884/008 (100 õhukese polümeerikattega tabletti)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. november 2013
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26. juuli 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Invokana 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Invokana 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
canagliflozinum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Iga tablett sisaldab kanagliflosiinhemihüdraati koguses, mis vastab 100 mg kanagliflosiinile.
Iga tablett sisaldab kanagliflosiinhemihüdraati koguses, mis vastab 300 mg kanagliflosiinile.

3. ABIAINED

Laktoos.
Lisateavet saate pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett.
10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/884/001 (100 mg – 10x1 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/13/884/002 (100 mg – 30x1 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/13/884/003 (100 mg – 90x1 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/13/884/004 (100 mg – 100x1 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/13/884/005 (300 mg – 10x1 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/13/884/006 (300 mg – 30x1 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/13/884/007 (300 mg – 90x1 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/13/884/008 (300 mg – 100x1 õhukese polümeerikattega tabletti)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

invokana 100 mg
invokana 300 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Invokana 100 mg tabletid
Invokana 300 mg tabletid
canagliflozinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Invokana 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid Invokana 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid kanaglifloosin

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Invokana ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Invokana võtmist
3. Kuidas Invokanat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Invokanat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Invokana ja milleks seda kasutatakse

Invokana sisaldab toimeainet kanaglifloosiini, mis kuulub „veresuhkrusisaldust vähendavate ravimite” rühma.

Invokanat kasutatakse:

- täiskasvanutel 2. tüüpi suhkurtõve raviks.

Selle ravimi toime suurendab suhkrukogust, mis teie kehast uriiniga eemaldatakse. Ravim vähendab suhkruisaldust teie veres ja aitab vältida südamehaigust 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel. See aitab ka aeglustada neerufunktsiooni halvenemist 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel mehhanismi kaudu, mis vähendab vere glükoosisaldust.

Invokanat saab kasutada üksi või koos teiste ravimitega, mida te võib-olla kasutate oma 2. tüüpi suhkurtõve raviks [näiteks metformiin, insuliin, DPP-4 inhibiitor (nagu sitagliptiin, saksagliptiin või linagliptiin), sulfonüüluurea (nagu glimepiriid või plipisiid) või pioglitason], mis vähendavad veresuhkrusisaldust. Te võib-olla juba võtate oma 2. tüüpi suhkurtõve raviks neist ravimitest üht või enam.

Samuti on tähtis, et jätkaksite oma meditsiiniõe või arsti käest saadud dieeti ja füüsilist koormust puudutavate nõuannete järgimist.

Mis on 2. tüüpi suhkurtõbi?

2. tüüpi suhkurtõbi on seisund, mille korral organism ei tooda piisavalt insuliini ja organismi toodetav insuliin ei toimi nii hästi, kui peaks. Samuti võib teie organism toota liiga palju suhkrut. Kui see juhtub, koguneb suhkur (glükoos) teie veres, mis võib põhjustada tõsiseid meditsiinilisi probleeme, nagu südamehaigus, neeruhaigus, pimedus ja amputeerimine.

2. Mida on vaja teada enne Invokana võtmist

Invokanat ei tohi võtta

- kui olete kanaglifloosiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Invokana võtmist ja ravi ajal pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kuidas ära hoida organismi vedelikupuudust (dehüdratsiooni) (dehüdratsiooni tunnused vt lõik 4);
- kui teil on 1. tüüpi suhkurtõbi, sest Invokanat ei tohi selle seisundi raviks kasutada;
- kui teil esineb kiire kehakaalu langus, iiveldus või oksendamine, kõhuvalu, ülemäärane janu, kiirenenud sügav hingamine, segasus, ebatavaline unisus või väsimus, magusa lõhnaga hingeõhk, magus või metalli maitse suus või uriini või higi lõhna muutused, siis rääkige sellest arstile või minge kohe lähimasse haiglasse. Need sümptomid võivad olla diabeetilise ketoatsidoosi tunnusteks – see on harvaesinev, kuid tõsine, mõnikord eluohtlik seisund, mis võib teil tekkida suhkurtõve korral, kui ketokehade hulk teie uriinis või veres on suurenenud (see on nähtav analüüsides). Risk diabeetilise ketoatsidoosi tekkeks võib olla suurem, kui olete kaua paastunud, tarvitate liigselt alkoholi, teil on tekkinud organismi vedelikupuudus (dehüdratsioon), teie insuliini annuseid on järsult vähendatud või teie organism vajab rohkem insuliini seoses kirurgilise operatsiooni või tõsise haigusega.
- kui teil on diabeetiline ketoatsidoos (suhkurtõve tüsistus suure veresuhkrusisalduse, kiire kaalukaotuse, iivelduse või oksendamisega). Invokanat ei tohi selle seisundi raviks kasutada;
- kui teil on rasked neeruprobleemid või kui te saate dialüüsi;
- kui teil on rasked maksaprobleemid;
- kui teil on kunagi olnud raske südamehaigus või kui teil on olnud insult;
- kui te saate vererõhku langetavaid (hüpertensioonivastaseid) ravimeid ja teil on kunagi esinenud madal vererõhk (hüpotensioon). Rohkem teavet saate allpool asuvast lõigust: „Muud ravimid ja Invokana”;
- kui teile on tehtud alajäseme amputatsioon;
- kontrollige kindlasti regulaarselt oma labajalgade seisundit ja pidage kinni kõigist teistest jalahoolduse ja piisava niisutuse tagamise soovistest, mida tervishoiutöötaja on teile andnud. Te peate otsekohe teatama oma arstile, kui märkate jalal mis tahes haavandeid või värvuse muutusi või kui tunnete jalas kasvõi kerget hellust või valu. Mõned uuringud viitavad sellele, et kanaglifloosiini võtmine võib suurendada alajäseme (enamasti varvaste ja põia) amputatsiooniriski.
- kui teil tekivad samal ajal sellised sümptomid nagu valu, tundlikkus, punetus või turse suguelundite või lahkliha piirkonnas koos palaviku või üldise halva enesetundega, rääkige otsekohe oma arstiga. Need sümptomid võivad viidata Fournier’ gangreenile ehk nekrotiseerivale lahkliha fastsiidile, mis on harvaesinev, kuid tõsine või isegi eluohtlik nahaaluskude hävitav infektsioon. Fournier’ gangreen vajab viivitamatut ravi.
- kui teil on suguelundite pärmseeninfektsiooni nähud, nagu ärritus, sügelus, ebatavaline voolus või lõhn;
- kui teil on tõsine neerude või kuseteede infektsioon koos palavikuga. Arst võib paluda teil peatada Invokana võtmise, kuni olete paranenud.

Kui midagi ülaltoodust kehtib teie kohta (või te ei ole selles kindel), pidage enne ravimi võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Neerutalitlus

Enne ravi algust selle ravimiga ja ravi ajal kontrollitakse teie neere veretesti abil.

Uriini glükoosisisaldus

Selle ravimi toimemehhanismi tõttu on selle ravimi võtmise ajal teie uriinitest suhkru (glükoosi) suhtes positiivne.

Lapsed ja noorukid

Invokanat ei soovitata lastele ja alla 18-aastastele noorukitele.

Muud ravimid ja Invokana

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Sest ravim võib mõjutada teiste ravimite toimet. Samuti võivad teised ravimid mõjutada selle ravimi toimet.

Eriti öelge oma arstile, kui te kasutate mõnda allpool nimetatud ravimitest:

- teised diabeedivastased ravimid, kas insuliin või sulfonüüluurea (nagu glimepiriid või glipisiid) – teie arst võib teie annust vähendada, et vältida veresuhkru liigset vähenemist (hüpoglükeemia);
- ravimid, mida kasutatakse vererõhu langetamiseks (antihüpertensiivsed ravimid), sealhulgas diureetikumid (kasutatakse organismist liigse vee eemaldamiseks, nimetatakse ka vee väljaajamise tabletiks), sest need ravimid võivad langetada teie vereõhku eemaldades liigse vee organismist. Liiga suure vedelikukao võimalikud sümptomid on toodud lõigus 4;
- naistepuna (taimne ravim depressiooni raviks);
- karbamasepiin, fenütoiin või fenobarbitaal (kasutatakse krampide raviks);
- liitium (ravim, mida kasutatakse bipolaarse häire raviks);
- efavirens või ritonaviir (kasutatakse HIV infektsiooni raviks);
- rifampitsiin (antibiootikum, mida kasutatakse tuberkuloosi raviks);
- kolestüramiin (vere kolesteroolisisalduse vähendamiseks mõeldud ravim) (vt lõik 3 „Kuidas Invokanat võtta“);
- digoksiin või digitoksiin (ravim, mida kasutatakse teatud südameprobleemide raviks). Vajalik võib olla digoksiini- või digitoksiinisisalduse kontrollimine teie veres, kui seda ravimit võetakse koos Invokanaga;
- dabigatraan (veravedeldaja, mis vähendab verehüüvete tekkimise riski).

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist või kasutamise jätkamist nõu oma arsti või apteekriga.

Invokanat ei tohi raseduse ajal võtta. Niipea, kui te saate teada, et olete rase, rääkige oma arstiga, kuidas oleks kõige parem katkestada ravi Invokanaga ja kontrollida oma veresuhkru taset.

Ärge kasutage imetamise ajal Invokanat. Pidage nõu oma arstiga, kas lõpetada selle ravimi võtmine või lõpetada imetamine.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Invokanal ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimisele, jalgrattaga sõitmisele ning seadmete ja masinate käsitsemise võimele. Siiski on teatatud pearinglusest või peapööritusest, mis võib mõjutada teie võimet juhtida autot, sõita jalgrattaga või kasutada masinaid ja seadmeid.

Invokana võtmine koos suhkurtõve ravimitega, mida nimetatakse sulfonüüluureateks (nagu glimepiriid või glipisiid), või insuliiniga võib suurendada hüpoglükeemia (madal veresuhkruisaldus) tekkimise riski. Nähtude hulka kuuluvad hägune nägemine, huulte kipitus, higistamine, kahvatus, meeleolu muutused või ärevus- või segasustunne. See võib mõjutada teie võimet juhtida autot, sõita jalgrattaga ning kasutada tööriistu ja masinaid. Teatage nii kiiresti kui võimalik oma arstile, kui teil tekivad madala veresuhkrutaseme sümptomid.

Invokana sisaldab laktoosi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Invokana sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Invokanat võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju võtta

- Invokana algannus on üks 100 mg tablett ööpäevas. Teie arst otsustab, kas suurendada annust 300 mg-ni.
- Teie arst võib piirata annuse 100 mg-le, kui teil on probleemid neerudega.
- Teie arst määrab teile sobiva annuse.

Selle ravimi võtmine

- Neelake tablett alla tervelt koos veega.
- Te võite tableti võtta koos toiduga või ilma. Parim on võtta tablett enne esimest söögikorda.
- Proovige seda võtta iga päev samal ajal. See aitab meeles pidada tableti võtmist.
- Kui teie arst on määranud kanaglifloosiini koos mis tahes sapphapete sekvestrandiga (nt kolestüramiin) (ravimitega, mis vähendavad kolesteroolisisaldust), peate te võtma kanaglifloosiini vähemalt 1 tund enne või 4...6 tundi pärast sapphapete sekvestrantide võtmist.

Teie arst võib Invokanat välja kirjutada koos teise veresuhkrusisaldust vähendava ravimiga. Pidage meeles, et peate võtma kõiki ravimeid nii, nagu teie arst on teile selgitanud. Siis saavutate oma tervise jaoks parimad tulemused.

Dieet ja füüsiline aktiivsus

Suhkurtõve kontrollimiseks peate jälgima oma arsti, apteekri või meditsiiniõe soovitusi toitumise ja füüsilise aktiivsuse suhtes. Eriti kui te järgite diabeetilist kaalukontrolli dieeti, jätkake selle järgimist selle ravimi kasutamise ajal.

Kui te võtate Invokanat rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate seda ravimit rohkem kui ette nähtud, rääkige sellest arstile või minge kohe lähimasse haiglasse.

Kui te unustate Invokanat võtta

- Kui te unustate annuse võtta, tehke seda niipea, kui see teile meenub. Aga kui on juba peaaegu järgmise annuse võtmise aeg, jätke unustatud annus vahele.
- Ärge võtke kahekordset annust (kaht annust samal päeval), kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Invokana võtmise

Teie veresuhkrusisaldus võib suureneda, kui lõpetate selle ravimi võtmise. Ärge lõpetage selle ravimi võtmist oma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Lõpetage Invokana võtmine ja rääkige sellest arstile või minge kohe lähimasse haiglasse, kui märkate mõnda järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest:

Raske allergiline reaktsioon (hary, võib esineda kuni 1 inimesel 1000st)

Raske allergilise reaktsiooni võimalikud nähud võivad olla:

- näo, huulte, suu, keele või kõri turse, mis võib põhjustada hingamis- või neelamisraskuse teket.

Diabeetiline ketoatsidoos (harv, võib esineda kuni 1 inimesel 1000st)

Need on diabeetilise ketoatsidoosi nähud (vt ka lõik 2):

- ketokehade hulga suurenemine teie uriinis või veres;
- kiire kaalulangus;
- iiveldus või oksendamine;
- kõhuvalu;
- ülemäärane janu;
- kiirenenud sügav hingamine;
- segasus;
- ebatavaline unisus või väsimus;
- magusa lõhnaga hingeõhk, magus või metalli maitse suus või uriini või higi lõhna muutused.

See seisund võib tekkida sõltumata teie veresuhkru tasemest. Neerufunktsiooni halvenemisel võib diabeetilist ketoatsidoosi esineda tihedamini. Arst võib otsustada, et teie ravi Invokanaga tuleb ajutiselt peatada või lõpetada.

Dehüdratsioon (aeg-ajalt, võib tekkida kuni 1 inimesel 100st)

- liigne vedelikukaotus organismist (dehüdratsioon). See esineb sagedamini eakatel patsientidel (≥ 75 aasta), neeruprobleemidega patsientidel ja vett väljaajavaid tablette (diureetikume) võtvatel patsientidel.

Dehüdratsiooni võimalikud nähud on:

- peeringlus;
- minestamine või peeringlus püsti tõusmisel;
- väga kuiv või kleepuv suu, tugev janu; tugev nõrkus- või väsimustunne;
- uriinikoguse vähenemine või puudumine;
- südame löögisageduse kiirenemine.

Kui täheldate endal ükskõik millist järgmistest kõrvaltoimetest, võtke kohe ühendust oma arstiga:**Hüpoglükeemia (väga sage, võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10st)**

- madal veresuhkruisaldus (hüpoglükeemia) – selle ravimi võtmisel koos insuliini või sulfonüüluureaga (nagu glimepiriid või glipisiid).

Madal veresuhkruisalduse võimalikud nähud on:

- nägemise hägustumine;
- huulte kipitus;
- värinad, higistamine, kahvatus;
- meeleolumuutused või ärevustunne või segasus.

Teie arst räägib teile, kuidas madalat veresuhkruisaldust ravida ja mida teha, kui tekivad ülalkirjeldatud nähud.

Kuseteede infektsioonid (sage, võivad esineda kuni 1 inimesel 10st)

- Need on kuseteede raske infektsiooni nähud:
 - palavik ja/või külmavärinad;
 - põletustunne urineerimisel;
 - valu seljas või küljes.

Ehkki seda esineb vaid aeg-ajalt, siiski kui märkate uriinis verd, rääkige sellest kohe oma arstile.

Muud kõrvaltoimed:**Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)**

- vaginaalne seeninfektsioon.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st)

- peenise või eesnaha lööve või punetus (seeninfektsioon);
- muutunud urineerimine (sealhulgas sagedamini või suuremas koguses urineerimine, äkiline vajadus urineerida, vajadus urineerida öösel);
- kõhukinnisus;
- janutunne;
- iiveldus;
- veretestid võivad näidata muutusi vererasva (kolesterooli) tasemes ja punaste vereliblede arvu (hematokrit) suurenemist.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100st)

- lööve või punane nahk – see võib olla sügelev ja esineda võivad nahapinnast kõrgemad paapulid, immitseda vedelikku või villiline lööve;
- nõgestõbi;
- veretestid võivad näidata muutusi neerutalitluses (kreatiniini või uurea taseme tõus) või kaaliumisisalduse suurenemist;
- veretestid võivad näidata vere fosfaadisisalduse suurenemist;
- luumurd;
- neerupuudulikkus (peamiselt organismi liigse vedelikukaotuse tagajärjel);
- alajäseme (enamasti varvaste) amputatsioonid, eriti juhul kui teil on suur risk südamehaiguse tekkeks;
- fimos – raskused eesnaha tagasitõmbamisel üle peenisepea;
- nahareaktsioonid pärast päikesevalgusega kokkupuutumist.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- nekrotiseeriv lahkliha fastsiit ehk Fournier' gangreen (suguelundite või lahkliha piirkonna pehmete kudede tõsine infektsioon).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Invokanat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril pärast „EXP“ ja karbil pärast „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage Invokanat, kui täheldate, et pakend on kahjustatud või näib olevat avatud.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Invokana sisaldab

- Toimeaine on kanaglifloosiin.
 - Üks tablett sisaldab kanaglifloosiinhemihüdraati, mis vastab kas 100 mg või 300 mg kanaglifloosiinile.

- Teised koostisosad on:
 - tableti sisu: laktoos (vt lõik 2 „Invokana sisaldab laktoosi“), mikrokristalliline tselluloos, hüdroksüpropüülselluloos, naatriumkroskarmelloos ja magneesiumstearaat;
 - õhuke polümeerikatte: polü(vinüülalkohol), titaandioksiid (E171), makrogool 3350 ja talk. 100 mg tablett sisaldab ka kollast raudoksiidi (E172).

Kuidas Invokana välja näeb ja pakendi sisu

- Invokana 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on kollased, kapslikujulised, 11 mm pikad, ühel küljel on märgistus „CFZ” ja teisel küljel „100”.
- Invokana 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on valged, kapslikujulised, 17 mm pikad, ühel küljel on märgistus „CFZ” ja teisel küljel „300”.

Invokana on müügil PVC/alumiiniumist perforeeritud üksikannuse blistrites. Pakendid on karbid, mis sisaldavad 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 või 100 x 1 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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
bcsofia@berlin-chemie.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6333

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955-955
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

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.