

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Invokana 100 mg pilloli miksijin b'rita

Invokana 300 mg pilloli miksijin b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Invokana 100 mg pilloli miksijin b'rita

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

*Eċċipjent(i) b'effett magħruf*

Kull pillola fiha 39.2 mg lactose.

Invokana 300 mg pilloli miksijin b'rita

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

*Eċċipjent(i) b'effett magħruf*

Kull pillola fiha 117.78 mg lactose.

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Invokana 100 mg pilloli miksijin b'rita

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

Invokana 300 mg pilloli miksijin b'rita

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

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

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

## 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

### Požoloġija

Id-doża tal-bidu rrakkomandata ta' canagliflozin hija 100 mg darba kuljum. F'pazjenti li jkunu qed jittolleraw canagliflozin 100 mg darba kuljum li għandhom rata stmata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli (eGFR)  $\geq 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> jew CrCl  $\geq 60$  mL/min u għandhom bżonn kontroll glicemiku iktar strett, id-doża tista' tiżdied għal 300 mg darba kuljum (ara sezzjoni 4.4). Għal rakkomandazzjonijiet dwar aġġustamenti fid-doża skont l-eGFR irreferi għal tabella 1.

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

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

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Anzjani ( $\geq 65$ sena)*

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

#### *Indeboliment tal-kliwi*

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

**Tabella 1: Rakkomandazzjonijiet dwar aġġustmanet tad-doża<sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> Ara sezzjonijiet 4.4, 4.8, 5.1, u 5.2.

<sup>b</sup> Jekk ikun meħtieġ aktar kontroll glicemiku għandha titqies iż-żieda ta' sustanzi antiiperglicemiċi oħra

<sup>c</sup> Bi proporzjon ta' albumina/kreatinina fl-awrina ta'  $> 300$  mg/g

<sup>d</sup> Kompli agħti d-doži sakemm ikun hemm dijalisi jew trapjant tal-kliwi.

#### *Indeboliment tal-fwied*

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

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

### *Popolazzjoni pedjatrika*

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

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu mill-ħalq

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

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

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

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

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Indeboliment tal-kliewi

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

F'pazjenti b'eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> jew CrCl < 60 mL/min, kienet irrappurata incidenza oghla ta' reazzjonijiet avversi assoċjata ma' tnaqqis fil-volum (eż., sturdament mal-waqqaf, pressjoni baxxa ortostatika, pressjoni baxxa) b'mod partikolari bid-doża ta' 300 mg. Barra dan, f'pazjenti b'ħal dawn kienu rrapportati aktar każijiet ta' potassium għoli u židiet akbar fil-kreatinina fis-serum u fin-nitroġenu mill-urea fid-demem (BUN-*blood urea nitrogen*) (ara sezzjoni 4.8).

Għalhekk, id-doża ta' canagliflozin għandha tkun limitata għal 100 mg darba kuljum f'pazjenti b'eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> jew CrCl < 60 mL/min (ara sezzjoni 4.2).

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

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

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

Hemm esperjenza b'canagliflozin għat-trattament tal-marda tal-kliewi kkawżata bid-dijabete (eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) b'albuminurja u mingħajr albuminurja. Filwaqt li ż-żewġ gruppi ta' pazjenti bbenifikaw, pazjenti b'albuminurja jistgħu jibenefikaw aktar mit-trattament b'canagliflozin.

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

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

Għandu jkun hemm kawtela f' pazjenti fejn tnaqqis fil-pressjoni ikkawżat minn canagliflozin jista' jkun ta' riskju għalihom, bħal f' pazjenti magħrufa li għandhom mard tal-qalb, pazjenti b' eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, pazjenti li qegħdin fuq terapija kontra l-pressjoni għolja bi storja ta' pressjoni baxxa, pazjenti fuq diuretici, jew pazjenti anzjani (età ≥ 65 sena) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

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

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

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

### Ketoacidozi tad-dijabete

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

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

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

It-trattament għandu jitwaqqaf għal ftit żmien f' pazjenti li jiddaħhlu l-isptar għal operazzjonijiet serji jew b' mard mediku serju akut. Huwa rrakkomandat il-monitoraġġ tal-ketones f' dawn il-pazjenti.

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

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

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

Il-pazjenti li jistgħu jkunu f' riskju akbar għal DKA jinkludu pazjenti b' riserva baxxa ta' funzjoni taċ-ċelluli beta (eż., pazjenti b' dijabete tat-tip 2 b' peptide C baxx jew dijabete awtoimmuni latenti fl-adulti (LADA - *latent autoimmune diabetes in adults*) jew pazjenti bi storja ta' pankreatite), pazjenti

b'kundizzjonijiet li jwasslu għal ammont ristrett fl-ikel li jittiekel jew deidratazzjoni severa, pazjenti li għalihom id-doži tal-insulina jiġu mnaqqsa u pazjenti b'żieda fil-ħtieġa għall-insulina minhabba mard mediku akut, operazzjoni jew abbuż tal-alkohol. Inibituri ta' SGLT2 għandhom jintużaw b'kawtela f'dawn il-pazjenti.

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

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

### Amputazzjonijiet fir-riġel

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

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

### Fasciitis nekrotika tal-perineum (kankrena ta' Fournier)

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

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

### Livelli oġhla ta' ematokrit

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

### Anzjani (età ≥ 65 sena)

Pazjenti anzjani jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' tnaqqis fil-volum, għandhom aktar mnejn li jkunu kkurati b'dijuretici, u li jkollhom funzjoni indebolita tal-kliwi. F'pazjenti li għandhom ≥ 75 sena, kienet irrappurtata incidenza oġhla ta' reazzjonijiet avversi assoċjata ma' tnaqqis fil-volum

(eż., sturdament mal-waqqaf, pressjoni baxxa ortostatika, pressjoni baxxa). Barra dan, f'pazjenti b'hal dawn kien irrappurtat tnaqqis ikbar fl-eGFR (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

### Infezzjonijiet mikotiċi tal-ġenitali

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

### Infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina

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

### Insuffiċjenza tal-qalb

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

### Stimi tal-awrina fil-laboratorju

Minhabba l-mod kif jaħdem, pazjenti li jieħdu canagliflozin ikollhom riżultat pożittiv g'hal-*glukows* fl-awrina tagħhom.

### Intolleranza g'hal-lactose

Il-pilloli fihom il-lactose.

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

### Sodium

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

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

### Interazzjonijiet farmakodinamiċi

#### *Dijuretici*

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

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

L-insulina u sustanzi li jikkawżaw it-tnixxija tal-insulina, b'hal ma huma sulphonylureas, jistgħu jikkawżaw ipoglicemija. Għalhekk, tista' tkun tinħtieġ doża aktar baxxa tal-insulina jew tas-sustanza li

tikkawża t-tnixxija tal-insulina sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija meta jintużaw flimkien ma' canagliflozin (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

### Interazzjonijiet farmakokinetiċi

#### Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq canagliflozin

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

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

Jekk induttur kombinat ta' dawn l-enzimi UGT u l-proteini tat-trasport għandu jingħata flimkien ma' canagliflozin, ikun xieraq monitoraġġ tal-kontroll glicemiku biex jiġi stmat ir-rispons għal canagliflozin. Jekk induttur ta' dawn l-enzimi UGT jkollu jingħata flimkien ma' canagliflozin, għandha titqies zieda fid-doża għal 300 mg darba kuljum jekk f'dak iż-żmien il-pazjenti jkunu qed jittolleraw canagliflozin 100 mg darba kuljum, ikollhom  $eGFR \geq 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> jew  $CrCl \geq 60$  mL/min, u jkunu jeħtieġu kontroll glicemiku addizzjonali. F'pazjenti b' $eGFR 45$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> sa  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> jew  $CrCl 45$  mL/min sa  $< 60$  mL/min li jkunu qed jieħdu canagliflozin 100 mg jkunu qed jirċievu kura b'induttur tal-enzima UGT flimkien miegħu u li jkunu jeħtieġu kontroll glicemiku addizzjonali, għandhom jitqiesu terapiji oħra li baxxu l-glukows (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

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

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

#### Effetti ta' canagliflozin fuq prodotti mediċinali oħra

##### *Digoxin*

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

##### *Lithium*

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

##### *Dabigatran*

L-effett tal-għoti flimkien ta' canagliflozin (inibitur dġhajef ta' P-gp) fuq dabigatran etexilate (sottostrat ta' P-gp) ma ġiex studjat. Minħabba li konċentrazzjonijiet ta' dabigatran jistgħu jizdiedu fil-preżenza ta' canagliflozin, għandu jkun hemm monitoraġġ (wieħed ifittex sinjali ta' fsada jew anemija) meta dabigatran jingħata flimkien ma' canagliflozin.



### *Simvastatin*

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

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

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

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

#### Assaġġ 1,5-AG

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

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

### Tqala

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

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

### Treddigh

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

### Fertilità

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

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

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

## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

### Sommarju tal-profil ta' sigurtà

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

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

### Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

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

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

Klassi tas-sistemi u tal-organi Frekwenza	Reazzjoni avversa
<b><i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i></b>	
komuni hafna	Kandidjasi vulvovaġinali <sup>b,j</sup>
komuni	Balanite jew balanopostite <sup>b,k</sup> , Infezzjoni fl-apparat tal-awrina <sup>c</sup> (pijelonefrite u urosepsis ġew rapportati wara t-tqegħid fis-suq)
mhux magħrufa	Faxxite nekrotika tal-perineum (kankrena ta' Fournier) <sup>d</sup>
<b><i>Disturbi fis-sistema immuni</i></b>	
rari	Reazzjoni anafilattika
<b><i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i></b>	
komuni hafna	Ipoglicemija meta mogħti flimkien mal-insulina jew sulphonylurea <sup>c</sup>
mhux komuni	Deidratazzjoni <sup>a</sup>
rari	Ketoacidożi tad-dijabete <sup>b</sup>

<b><i>Disturbi fis-sistema nervuża</i></b>	
mhux komuni	Sturdament mal-waqqa <sup>a</sup> , Sinkope <sup>a</sup>
<b><i>Disturbi vaskulari</i></b>	
mhux komuni	Pressjoni baxxa <sup>a</sup> , Pressjoni baxxa ortostatika <sup>a</sup>
<b><i>Disturbi gastrointestinali</i></b>	
komuni	Stitikezza, Ghatx <sup>f</sup> , Dardir
<b><i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i></b>	
mhux komuni rari	Sensittività eċċessiv għad-dawl, Raxx <sup>g</sup> , Urtikarja Angjoedema
<b><i>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</i></b>	
mhux komuni	Ksur fl-għadam <sup>h</sup>
<b><i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarka</i></b>	
komuni	Polijurja jew Pollakijurja <sup>i</sup>
mhux komuni	Insuffiċjenza tal-kliwi (l-aktar fil-kuntest ta' tnaqqis fil-volum)
<b><i>Investigazzjonijiet</i></b>	
Komuni	Dislipidemija <sup>l</sup> , Żieda fl-ematokrit <sup>b, m</sup>
mhux komuni	Żieda fil-kreatinina fid-demm <sup>b, n</sup> , Żieda fil-urea fid-demm <sup>b, o</sup> , Żieda fil-potassium fid-demm <sup>b, p</sup> , Żieda fil-phosphate fid-demm <sup>q</sup>
<b><i>Proċeduri kirurġiċi u mediċi</i></b>	
mhux komuni	Amputazzjonijiet fir-riġel (l-aktar ta' saba' tas-sieq u nofs is-sieq) speċjalment f'pazjenti f'riskju kbir ta' mard tal-qalb <sup>b</sup>

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

<sup>b</sup> Ara sezzjoni 4.4 u d-deskrizzjoni ta' AR taht.

<sup>c</sup> Ara d-deskrizzjoni ta' AR taht.

<sup>d</sup> Ara sezzjoni 4.4.

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

<sup>f</sup> Ghatx jinkludi t-termini ghatx, ħalq xott, u polidipsja.

<sup>g</sup> Raxx jinkludi t-termini raxx eritematuż, raxx mifruż, raxx makulari, raxx makulopapulari, raxx papulari, raxx pruritiku, raxx pustulari u raxx vesikulari.

<sup>h</sup> Marbuta ma' ksur fl-għadam; ara d-deskrizzjoni ta' AR taht.

<sup>i</sup> Polijurja jew pollakijurja jinkludu t-termini polijurja, pollakijurja, urġenza biex wiehed jagħmel l-awrina, nokturja, u żieda fl-ammont tal-awrina.

<sup>j</sup> Kandidjasi vulvovaginali tinkludi t-termini kandidjasi vulvovaginali, infezzjoni vulvovaginali mikotika, vulvovaginite, infezzjoni fil-vagina, vulvite, u infezzjoni fil-ġenitali bil-fungu.

<sup>k</sup> Balanite jew balanopostite jinkludu t-termini balanite, balanopostite, balanite candida, u infezzjoni fil-ġenitali bil-fungu.

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

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

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

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

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

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

## Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

### Ketoacidożi tad-dijabete

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

### Amputazzjoni fir-rigħel

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

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

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

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

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

<sup>\*</sup> saba' tas-sieq u nofs is-sieq

<sup>†</sup> Għaksa, taht l-irkoppa u fuq l-irkoppa

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

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

### Reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum

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

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

Biex jiġu stmati l-fatturi ta' riskju għal dawn ir-reazzjonijiet avversi, saret analiżi kollettiva akbar (N = 12,441) ta' pazjenti minn 13-il studju kkontrollat tal-fażi 3 u tal-fażi 4 li gābret fiha ż-żewġ dożi ta' canagliflozin. F'din l-analiżi kollettiva, pazjenti fuq dijuretici 'loop', patients b'eGFR minn 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> sa < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> fil-linja bażi, u pazjenti ≥ 75 sena ġeneralment kellhom inċidenzi oġhla ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi. Għal pazjenti fuq dijuretici loop, ir-rati tal-inċidenzi kienu 5.0 fuq canagliflozin 100 mg u 5.7 fuq canagliflozin 300 mg meta mqabbla ma' 4.1 każ għal kull 100 sena ta' esponiment ta' pazjent fil-grupp ta' kontroll. Għal pazjenti b'eGFR minn 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> sa < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> fil-linja bażi, ir-rati tal-inċidenzi kienu 5.2 fuq canagliflozin 100 mg u 5.4 fuq canagliflozin 300 mg meta mqabbla ma' 3.1 każ għal kull 100 sena ta' esponiment ta' pazjent fil-grupp ta' kontroll. F'pazjenti ≥ 75 sena, ir-rati tal-inċidenzi kienu 5.3 fuq canagliflozin 100 mg u 6.1 fuq canagliflozin 300 mg meta mqabbla ma' 2.4 każ għal kull 100 sena ta' esponiment ta' pazjent fil-grupp ta' kontroll (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

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

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

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

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

### Infezzjonijiet mikotiċi fil-ġenitali

Kandidjasi vulvovaġinali (inkluż vulvovaġinite u infezzjoni vulvovaġinali mikotika) kienet irrappurtata f'10.4% u 11.4% tal-pazjenti nisa kkurati b'canagliflozin 100 mg u canagliflozin 300 mg, rispettivament, meta mqabbla ma' 3.2% f'pazjenti nisa kkurati bi plaċebo. Il-biċċa l-kbira tar-rapporti ta' kandidjasi vulvovaġinali seħħew waqt l-ewwel erba' xhur ta' kura b'canagliflozin. Fost pazjenti

nisa li kienu qed jiehdu canagliflozin, 2.3% kellhom aktar minn infezzjoni waħda. B'kollox, 0.7% tal-pazjenti nisa kollha waqqfu canagliflozin minhabba kandidjasi vulvovaginali (ara sezzjoni 4.4). Fil-programm CANVAS, il-medjan tat-tul ta' żmien tal-infezzjoni kien itwal fil-grupp ta' canagliflozin meta mqabbel mal-grupp ta' placebo.

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

### Infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina

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

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

### Ksur fl-għadam

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

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

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

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Anzjani (età ≥ 65 sena)*

F'analizi kollettiva ta' 13-il studju kkontrollati bi placebo u b'mod attiv, il-profil ta' sigurtà ta' canagliflozin f'pazjenti anzjani kien ġeneralment konsistenti ma' dak ta' pazjenti iżgħar fl-età. Pazjenti ta' ≥ 75 sena kellhom incidenza oġhla ta' reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum (bħal sturdament mal-waqqaf, pressjoni baxxa ortostatika, pressjoni baxxa) b'rati ta' incidenza ta' 5.3, 6.1, u 2.4 avveniment għal kull 100 sena ta' esponiment ta' pazjenti għal canagliflozin 100 mg,

canagliflozin 300 mg, u fil-grupp ta' kontroll, rispettivament. Kien irrappurtat tnaqqis fl-eGFR (-3.4 u -4.7 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) b'canagliflozin 100 mg u canagliflozin 300 mg, rispettivament, meta mqabbel mal-grupp ta' kontroll (-4.2 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). Il-medja tal-eGFR fil-linja baži kien 62.5, 64.7, u 63.5 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> għal canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, u l-grupp ta' kontroll, rispettivament (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

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

Pazjenti b'eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> fil-linja baži kellhom incidenza oghla ta' reazzjonijiet avversi assoċjati ma' tnaqqis fil-volum (eż., sturdament mal-waqqaf, pressjoni baxxa ortostatika, pressjoni baxxa) b'rati ta' incidenza ta' 5.3, 5.1, u 3.1 avvenimenti għal kull 100 sena ta' esponiment ta' pazjent għal canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, u placebo, rispettivament (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

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

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

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

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

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

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

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

B'mod ġenerali ma kienx hemm żbilanċi bejn il-gruppi tat-trattament osservati għal anormalitajiet ta' phosphate, globalment jew f'wahda miż-żewġ kategoriji ta' eGFR (45 sa < 60 jew 30 sa < 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> [CrCl 45 sa < 60 jew 30 sa < 45 mL/min]).

## Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

### **4.9 Doża eċċessiva**

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

### Terapja

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

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

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

### Mekkanizmu ta' azzjoni

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

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

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

Canagliflozin iżid it-tqassim ta' sodium lejn id-*distal tubule* billi jimblokka l-assorbiment mill-ġdid ta' glucose u sodium dipendenti minn SGLT2 u b'hekk iżid ir-ritorn tubuloglomerulari, li huwa assoċjat



ma' tnaqqis fil-pressjoni intraglomerulari u tnaqqis fl-iperfiltrazzjoni f' mudelli preklinici ta' dijabete u studji klinici.

### Effetti farmakodinamici

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

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

### Effikaċja klinika u sigurtà

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

#### *Effikaċja u sigurtà glicemika*

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

#### Studji kkontrollati bi placebo

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

Barra dan, canagliflozin ġie studjat bħala terapija tripla ma' metformin u sitagliptin u d-doza ngħatat bi skeda ta' titrazzjoni, bl-użu ta' doza tal-bidu ta' 100 mg titratata għal 300 mg sa minn ġimgħa 6 f' pazjenti li kienu jeħtieġu kontroll glicemiku addizzjonali li kellhom eGFR xieraq u kienu qed jittolleraw canagliflozin 100 mg (tabella 4). Id-doza ta' canagliflozin mogħtija bi skeda ta' titrazzjoni pproduċiet riżultati sinifikanti b' mod kliniku u b' mod statistiku ( $p < 0.001$ ) meta mqabbla mal-placebo fil-kontroll glicemiku, inklużi HbA<sub>1c</sub> u bidla fil-glukożju fil-plażma waqt is-sawm (FPG, *fasting plasma glucose*) mil-linja bażi, u titjib sinifikanti b' mod statistiku ( $p < 0.01$ ) fil-perċentwal ta' pazjenti

li kisbu HbA<sub>1c</sub> < 7%. Barra dan ġew osservati tnaqqis fil-piż tal-ġisem u fil-pressurejoni sistolika tad-dem m meta mqabbla mal-placebo.

**Tabella 4: Rizultati ta' effikaċja minn studji kliniċi kkontrollati bi placebo<sup>a</sup>**

<b>Monoterapija (26 ġimgha)</b>			
	<b>Canagliflozin</b>		<b>Placebo (N = 192)</b>
	<b>100 mg (N = 195)</b>	<b>300 mg (N = 197)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Linja bażi (medja)	8.06	8.01	7.97
Bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-0.77	-1.03	0.14
Differenza mill-placebo (medja aġġustata) (95% CI)	-0.91 <sup>b</sup> (-1.09; -0.73)	-1.16 <sup>b</sup> (-1.34; -0.98)	N/A <sup>c</sup>
<b>Pazjenti (%) li kisbu HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	44.5 <sup>b</sup>	62.4 <sup>b</sup>	20.6
<b>Piż tal-ġisem</b>			
Linja bażi (medja) f'kg	85.9	86.9	87.5
% ta' bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-2.8	-3.9	-0.6
Differenza mill-placebo (medja aġġustata) (95% CI)	-2.2 <sup>b</sup> (-2.9; -1.6)	-3.3 <sup>b</sup> (-4.0; -2.6)	N/A <sup>c</sup>
<b>Terapija doppja ma' metformin (26 ġimgha)</b>			
	<b>Canagliflozin + metformin</b>		<b>Placebo + metformin (N = 183)</b>
	<b>100 mg (N = 368)</b>	<b>300 mg (N = 367)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Linja bażi (medja)	7.94	7.95	7.96
Bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-0.79	-0.94	-0.17
Differenza mill-placebo (medja aġġustata) (95% CI)	-0.62 <sup>b</sup> (-0.76; -0.48)	-0.77 <sup>b</sup> (-0.91; -0.64)	N/A <sup>c</sup>
<b>Pazjenti (%) li kisbu HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	45.5 <sup>b</sup>	57.8 <sup>b</sup>	29.8
<b>Piż tal-ġisem</b>			
Linja bażi (medja) f'kg	88.7	85.4	86.7
% ta' bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-3.7	-4.2	-1.2
Differenza mill-placebo (medja aġġustata) (95% CI)	-2.5 <sup>b</sup> (-3.1; -1.9)	-2.9 <sup>b</sup> (-3.5; -2.3)	N/A <sup>c</sup>
<b>Terapija tripla ma' metformin u sulphonylurea (26 ġimgha)</b>			
	<b>Canagliflozin + metformin u sulphonylurea</b>		<b>Placebo + metformin u sulphonylurea (N = 156)</b>
	<b>100 mg (N = 157)</b>	<b>300 mg (N = 156)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Linja bażi (medja)	8.13	8.13	8.12
Bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-0.85	-1.06	-0.13
Differenza mill-placebo (medja aġġustata) (95% CI)	-0.71 <sup>b</sup> (-0.90; -0.52)	-0.92 <sup>b</sup> (-1.11; -0.73)	N/A <sup>c</sup>
<b>Pazjenti (%) li kisbu HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	43.2 <sup>b</sup>	56.6 <sup>b</sup>	18.0
<b>Piż tal-ġisem</b>			
Linja bażi (medja) f'kg	93.5	93.5	90.8
% ta' bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-2.1	-2.6	-0.7
Differenza mill-placebo (medja aġġustata) (95% CI)	-1.4 <sup>b</sup> (-2.1; -0.7)	-2.0 <sup>b</sup> (-2.7; -1.3)	N/A <sup>c</sup>

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

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

<sup>b</sup> p < 0.001 meta mqabbel ma' plaċebo.

<sup>c</sup> Ma jghoddx f'dan il-każ.

<sup>d</sup> Canagliflozin bhala terapija miżjuda mal-insulina (ma' prodotti mediċinali oħra li jibaxxu l-glukows jew minghajrhom).

<sup>e</sup> Canagliflozin 100 mg titrat 'l fuq għal 300 mg

<sup>f</sup> p < 0.01 meta mqabbel ma' plaċebo

<sup>g</sup> 90.7% tal-individwi fil-grupp ta' canagliflozin ittitraw 'il fuq sa 300 mg

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

#### Studji kkontrollati b'mod attiv

Canagliflozin ġie mqabbel ma' glimepiride bhala terapija doppja ma' metformin u mqabbel ma' sitagliptin bhala terapija tripla ma' metformin u wiehed mis-sulphonylureas (tabella 5). Canagliflozin

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

**Tabella 5: Rizultati ta' effikaċja minn studji kliniċi kkontrollati b'mod attiv<sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> Popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi kkurata bl-użu tal-aħhar osservazzjoni fl-istudju qabel terapija glicemika ta' salvataġġ.

<sup>b</sup> p < 0.05.

<sup>c</sup> Ma jghoddx f'dan il-każ.

<sup>d</sup> p < 0.001.

Canagliflozin bhala terapija tal-bidu moghti flimkien ma' metformin

Canagliflozin gie evalwat moghti flimkien ma' metformin bhala terapija tal-bidu f' pazjenti b' dijabete tat-tip 2 li fallaw id-dieta u l-eżerċizzju. Canagliflozin 100 mg u canagliflozin 300 mg flimkien ma' metformin XR wasslu għal titjib sinifikanti b' mod statistiku akbar fl-HbA<sub>1c</sub> meta mqabbel mad-dożi rispettivi ta' canagliflozin (100 mg u 300 mg) waħdu jew metformin XR waħdu (tabella 6).

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

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

\* Popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata

† Medja tal-*least squares* għall-kovarjati inklużi l-valur tal-linja bażi u l-fattur ta' stratifikazzjoni

‡ p = 0.001 aġġustat

§ p < 0.01 aġġustat

§§ p < 0.05 aġġustat

### Popolazzjonijiet speċjali

Fi tliet studji li saru f'popolazzjonijiet speċjali (pazjenti akbar fl-età, pazjenti b'eGFR minn 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> sa < 50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> u pazjenti b'mard jew f'riskju ogħli ta' mard kardjovaskulari), canagliflozin żdied mal-kura attwali, stabbli, tad-dijabete tal-pazjenti (dieta, monoterapija, jew terapija kkombinta).

#### *Anzjani*

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

#### *Pazjenti b'eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>*

F'analizi kollettiva ta' pazjenti (N = 721) b'eGFR minn 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> sa < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> fil-linja bażi, canagliflozin pprova tnaqqis ta' sinifikat kliniku f'HbA<sub>1c</sub> meta mqabbel ma' placebo, b'-0.47% għal canagliflozin 100 mg u -0.52% għal canagliflozin 300 mg. Pazjenti b'eGFR minn 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> sa < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> fil-linja bażi kkurati b'canagliflozin 100 mg u 300 mg urew titjib medju fil-perċentwal ta' bidla fil-piż tal-ġisem ta' -1.8% u -2.0%, rispettivament meta mqabbla ma' placebo

F'gabra ta' analizi ta' pazjenti (N = 348) b'eGFR < 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> fil-linja bażi, canagliflozin ipprova tnaqqis modest fl-HbA<sub>1c</sub> meta mqabbel mal-placebo, b'-0.23% għal canagliflozin 100 mg u -0.39% għal canagliflozin 300 mg.

Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti b'eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> fil-linja bażi kienu fuq l-insulina u/jew wiehed mis-sulphonylureas. B'konsistenza maż-żieda mistennija fl-ipoglicemija meta prodott mediċinali mhux assoċjat mal-ipoglicemija jiżdied mal-insulina u/jew ma' sulphonylurea, deheret zieda fl-episodji/każijiet ta' ipoglicemija meta canagliflozin żdied mal-insulina u/jew ma' wiehed mis-sulphonylureas (ara sezzjoni 4.8).

### Glukows fil-plażma waqt is-sawm

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

### Glukows wara l-ikel

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

### Piż tal-ġisem

Canagliflozin 100 mg u 300 mg bħala monoterapija u bħala terapija miżjuda doppja jew tripla wassal għal tnaqqis statistikament sinifikanti fil-perċentwal ta' piż tal-ġisem fis-26 ġimgħa meta mqabbel ma' placebo. F'żewġ studji ta' 52 ġimgħa kkontrollati b'mod attiv li qabblu canagliflozin ma' glimepiride u sitagliptin, tnaqqis medju miżmum u sinifikanti statistikament fil-perċentwal tal-piż tal-ġisem għal

canagliflozin bhala terapija miżjuda ma' metformin kien -4.2% u -4.7% għal canagliflozin 100 mg u 300 mg, rispettivament, meta mqabbel ma' glimepiride flimkien ma' metformin (1.0%) u -2.5% għal canagliflozin 300 mg flimkien ma' metformin u wiehed mis-sulphonylureas meta mqabbel ma' sitagliptin flimkien ma' metformin u wiehed mis-sulphonylureas (0.3%).

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

### Pressjoni

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

### Pazjenti b'HbA<sub>1c</sub> > 10% sa ≤ 12% fil-linja bażi

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

### Riżultati kardjovaskulari fil-Programm CANVAS

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

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

Total ta' 10,134 pazjent ġew ittrattati (4,327 f'CANVAS u 5,807 f'CANVAS-R; total ta' 4,344 assenjati b'mod arbitrarju għal placebo u 5,790 għal canagliflozin) u tul medju ta' esponiment ta' 149 ġimgħa (223 ġimgħa f'CANVAS u 94 ġimgħa f'CANVAS-R). L-istat vitali inkiseb għal 99.6% tal-individwi fl-istudji kollha. L-età medja kienet ta' 63 sena u 64% kienu rġiel. Sitta u sittin fil-mija tal-individwi kellhom storja ta' mard kardjovaskulari stabbilit, b'56% li kellhom storja ta' mard koronarju, 19% b'mard ċerebrovaskulari, u 21% b'mard vaskulari periferali; 14% kellhom storja ta' insuffiċjenza tal-qalb.

Il-medja tal-HbA<sub>1c</sub> fil-linja bażi kienet 8.2% u l-medja tat-tul ta' żmien tad-dijabete kienet 13.5 snin.

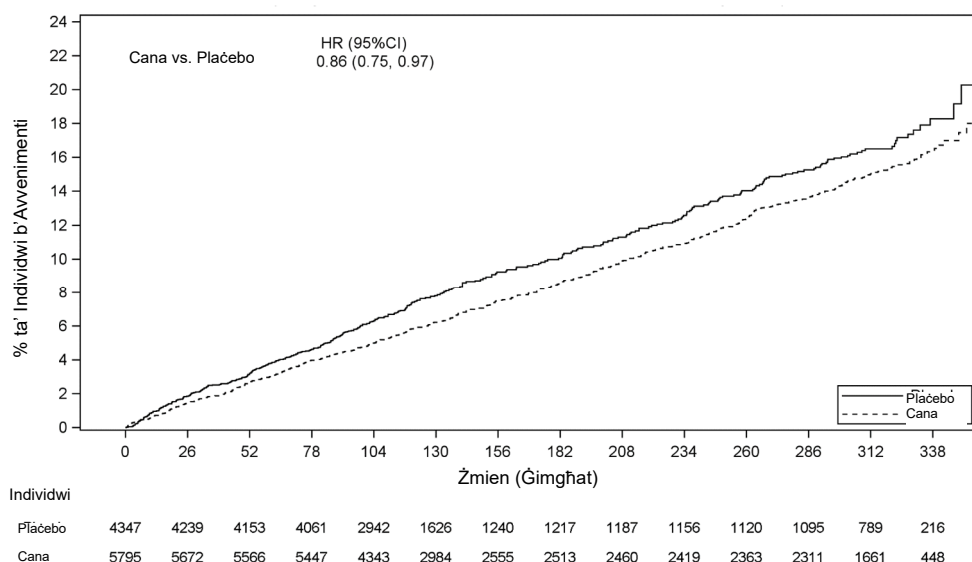
Kien jehtieg li l-pazjenti jkollhom eGFR > 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> meta ddaħħlu fl-istudju. Il-funzjoni tal-kliewi fil-linja bażi kienet normali jew indebolita b'mod hafif fi 80% tal-pazjenti u indebolita b'mod moderat f'20% tal-pazjent (medja tal-eGFR 77 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). Fil-linja bażi, il-pazjenti kienu ttrattati bi prodott mediċinali wieħed jew aktar ta' kontra d-dijabete inklużi metformin (77%), insulina (50%), u sulfonylurea (43%).

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

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

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

**Figura 1: Żmien għall-ewwel okkorrenza ta' MACE**

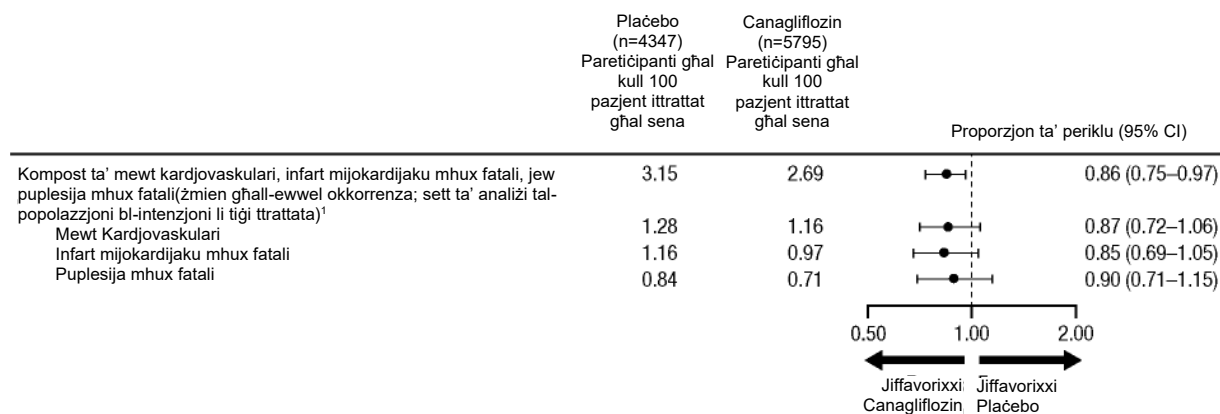


Kien hemm 2,011-il pazjent b'eGFR minn 30 sa < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Is-sejbiet MACE fis-sottogrupperi ta' 30 sa < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, 30 sa < 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> u 45 sa < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> kienu konsistenti mas-sejbiet totali.

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



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



<sup>1</sup> Valur p għas-superjorità (2-sided) = 0.0158.

### Mortalità minn kull kawża fil-Programm CANVAS

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

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

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

### Skopijiet finali renali fil-Programm CANVAS

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

### Riżultati renali fl-istudju CREDENCE

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

Fi CREDENCE, l-individwi ġew assenjati b'mod arbitrarju 1:1 għal canagliflozin 100 mg jew plaċebo, stratifikati permezz ta' test tal-eGFR 30 sa <45, 45 sa <60, 60 sa <90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Trattament b'canagliflozin 100 mg tkompla f'pazjenti sakemm bdiet id-dijalisi jew f'każ ta' trapjant tal-kliwi.

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

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

Il-medja ta' eGFR fil-linja bażi kienet 56.2 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> u madwar 60% tal-popolazzjoni kellhom eGFR ta' < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> fil-linja bażi. Il-proporzjon ta' individwi b'mard CV preċedenti kien 50.4%; 14.8% u kellhom storja ta' insuffiċjenza tal-qalb.

L-iskop kompost primarju fl-istudju CREDENCE kien iż-żmien sal-ewwel okkorrenza ta' ESKD (ddefinit bhala eGFR < 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, il-bidu tad-dijalisi kronika jew trapjant tal-kliewi), irduppar tal-kreatinina fis-serum, u mewt renali jew CV.

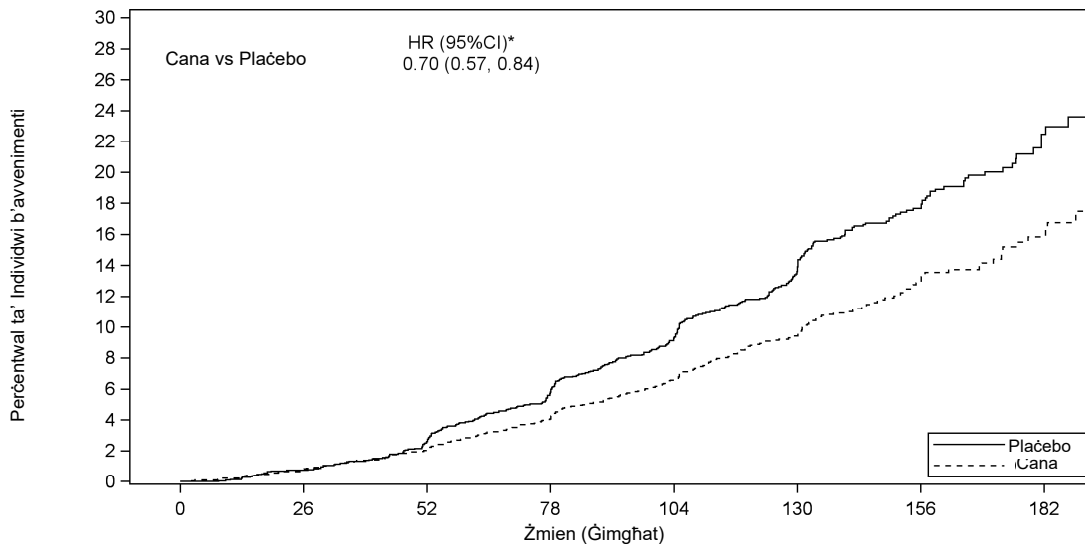
Canagliflozin 100 mg naqqas b'mod sinifikanti r-riskju tal-ewwel okkorrenza tal-iskop primarju kompost ta' ESKD, l-irduppar tal-kreatinina fis-serum, u mewt renali jew CV [p<0.0001; HR: 0.70; 95% CI: 0.57, 0.84] (ara Figura 4). L-effett tat-ttrattament kien konsistenti fis-sottogruppi kollha, inklużi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

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

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

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

(Studju 28431754-DNE3001: Sett tal-Analiżi ta' Persuni fuq it-Trattament)



Individwi friskju								
Placebo	2199	2178	2132	2047	1725	1129	621	170
Cana	2202	2181	2145	2081	1786	1211	646	196

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

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

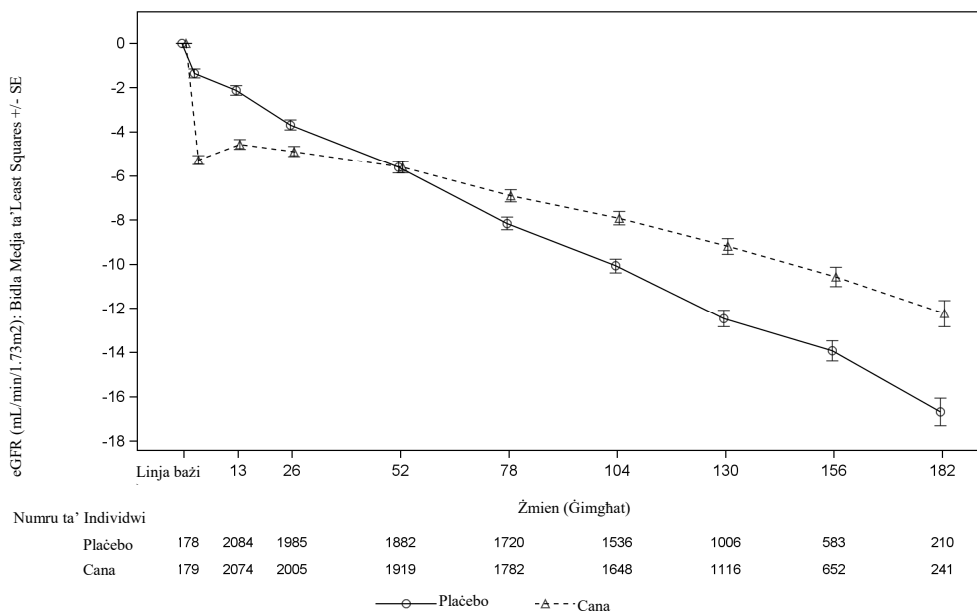
Skop Finali	Plaçebo		Canagliflozin		Proporzjon ta' periklu CI ta' 95%	Valur p
	n/N (%)	Rata ta' avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjent	n/N (%)	Rata ta' avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjent		
Skop Finali Kompost Primarju	340/2199 (15.5)	6.12	245/2202 (11.1)	4.32	0.70 (0.57, 0.84)*	<0.0001
ESKD	165/2199 (7.5)	2.94	116/2202 (5.3)	2.04	0.68 (0.54, 0.86)	0.0015
Irduppar tal-kreatinina fis-serum	188/2199 (8.5)	3.38	118/2202 (5.4)	2.07	0.60 (0.48, 0.76)	<0.0001
Mewt renali	5/2199 (0.2)	0.09	2/2202 (0.1)	0.03	–	–
Mewt CV†	140/2199 (6.4)	2.44	110/2202 (5.0)	1.90	0.78 (0.61, 1.00)	NS
Kompost ta' Mewt CV/HHF	253/2199 (11.5)	4.54	179/2202 (8.1)	3.15	0.69 (0.57, 0.83)	0.0001
Mewt CV, MI mhux fatali, u puplesija mhux fatali	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
Kompost ta' irduppar tal-kreatinina fis-serum, ESKD, u mewt renali	224/2199 (10.2)	4.04	153/2202 (6.9)	2.70	0.66 (0.53, 0.81)	<0.0001
Mewt CV†	140/2199 (6.4)	2.44	110/2202 (5.0)	1.90	0.78 (0.61, 1.00)	NS
Mortlità minn kull kawża	201/2199 (9.1)	3.50	168/2202 (7.6)	2.90	0.83 (0.68, 1.02)	NS
Kompost ta' mewt CV, MI mhux fatali, puplesija mhux fatali, HHF, u rikoverar l-isptar għal anġina mhux stabbli	361/2199 (16.4)	6.69	273/2202 (12.4)	4.94	0.74 (0.63, 0.86)	NS



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

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

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



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

## Popolazzjoni pedjatrika

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

### **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

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

#### Assorbiment

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

#### Distribuzzjoni

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

#### Bijottransformazzjoni

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

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

#### Eliminazzjoni

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

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

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

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

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Indeboliment tal-kliewi*

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

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

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

#### *Indeboliment tal-fwied*

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

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

#### *Anzjani (età $\geq$ 65 sena)*

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

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

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

#### *Popolazzjoniet speċjali oħra*

##### Farmakoġenetika

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Qalba tal-pillola

Lactose  
Microcrystalline cellulose  
Hydroxypropyl cellulose  
Croscarmellose sodium  
Magnesium stearate

#### Kisja tar-rita

##### Invokana 100 mg pilloli miksijin b'rita

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

##### Invokana 300 mg pilloli miksijin b'rita

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

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

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

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

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

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

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

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

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

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

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

Invokana 100 mg pilloli miksijin b'rita

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

Invokana 300 mg pilloli miksijin b'rita

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

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

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

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

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



## **ANNEX II**

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

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

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

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

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

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

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

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

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

Kull pillola fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 100 mg canagliflozin.  
Kull pillola fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 300 mg canagliflozin.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Lactose.  
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

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

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

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

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

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

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

invokana 100 mg  
invokana 300 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

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

**FOLJI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Invokana 100 mg pilloli

Invokana 300 mg pilloli

canagliflozin

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

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT

**5. OHRAJN**



## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

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

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

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

### F'dan il-fuljett:

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

## 1. X'inhu Invokana u għalxiex jintuża

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

Invokana jintuża:

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

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

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

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

### X'inhu dijabete tat-tip 2?

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

## 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Invokana

### Tihux Invokana

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

### Twissijiet u prekawzjonijiet

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

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

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

### Funzjoni tal-kliewi

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

## **Zokkor fl-awrina**

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

## **Tfal u adolexxenti**

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

## **Mediċini oħra u Invokana**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, haadt dan l-aħħar jew tkun ser tieħu xi mediċina oħra. Dan minhabba li din il-mediċina tista' taffettwa l-mod li bih jahdmu xi mediċini oħra. Barra minn hekk, xi mediċini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod li bih taħdem din il-mediċina.

B'mod partikolari, għid lit-tabib tiegħek jekk inti qed tieħu xi waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin:

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

## **Tqala u treddigh**

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

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

## **Sewqan u thaddim ta' magni**

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

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

## **Invokana fih lactose**

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

### **Invokana fih sodium**

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

### **3. Kif ghandek tiehu Invokana**

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir ezatt tat-tabib jew l-ispizjar tieghek. Dejjem ghandek taçcerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

#### **Kemm ghandek tiehu**

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

#### **Kif ghandek tiehu din il-medicina**

- Ibla' l-pillola shiħa mal-ilma.
- Inti tista' tiehu l-pillola tieghek mal-ikel jew mingħajru. L-aħjar li tiehu l-pillola tieghek qabel l-ewwel ikla tal-jum.
- Iprova hu l-pillola fl-istess hin kuljum. Dan jghinek biex tiftakar toħdha.
- Jekk it-tabib tieghek ordnalek canagliflozin flimkien ma' kwalunkwe sustanza li tissekwestra l-açidu tal-'bile' bħal cholestyramine (medicini biex ibaxxu l-kolesterol) inti ghandek tiehu canagliflozin mill-inqas siegħa qabel jew minn 4 sigħat sa 6 sigħat wara s-sustanza li tissekwestra l-açidu tal-bile.

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

#### **Dieta u eżerçizzju**

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

#### **Jekk tiehu Invokana aktar milli suppost**

Jekk tiehu aktar minn din il-medicina milli suppost, kellek tabib jew mur l-eqreb sptar immedjament.

#### **Jekk tinsa tiehu Invokana**

- Jekk tinsa tiehu doża, hudha malli tiftakar. Madankollu, jekk ikun kważi wasal il-hin għad-doża li jkun imiss, aqbeż id-doża li tkun insejt tiehu.
- M'ghandekx tiehu doża doppja (zewg dozi fl-istess gurnata) biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

#### **Jekk tieqaf tiehu Invokana**

Il-livell taz-zokkor fid-demm tieghek jista' jogħla jekk inti tieqaf tiehu din il-medicina. Tiqafx tiehu din il-medicina mingħajr mal-ewwel tkellem lit-tabib tieghek.

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

#### 4. Effetti sekundarji possibbli

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

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

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

Sinjali possibbli ta' reazzjoni allergika jistgħu jinkludu:

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

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

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

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

Dan jista' jseħħ irrispettivament mill-livell tal-glukows fid-demmm tiegħek. Ketoaċidożi tad-dijabete tista' sseħħ aktar frekwenti meta l-funzjoni tal-kliewi tmur għall-aghħar. It-tabib jista' jiddeċiedi li jwaqqaf it-trattament b'Invokana b'mod temporanju jew permanenti.

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

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

Sinjali possibbli ta' deidratazzjoni huma:

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

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

##### **Ipoglicemija (komuni ħafna, tista' taffettwa aktar minn persuna waħda minn kull 10)**

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

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

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

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

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

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

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

### **Effetti sekondarji oħra:**

#### **Komuni hafna (tista' taffettwa aktar minn persuna waħda minn kull 10)**

- infezzjoni bil-ħmira fil-vagina.

#### **Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)**

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

#### **Mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)**

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

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

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

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

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

## **5. Kif taħzen Invokana**

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

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

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

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

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

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Invokana

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

### Kif jidher Invokana u l-kontenut tal-pakkett

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

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

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

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

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

### Manifattur

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

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

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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



**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

AM MANGION LTD.  
Tel: +356 2397 6333

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

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

**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

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