

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Invokana 100 mg plėvele dengtos tabletės

Invokana 300 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Invokana 100 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra toks kanagliflozino hemihidrato kiekis, kuris atitinka 100 mg kanagliflozino (*canagliflozinum*).

*Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas*

Kiekvienoje tabletėje yra 39,2 mg laktozės.

Invokana 300 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra toks kanagliflozino hemihidrato kiekis, kuris atitinka 300 mg kanagliflozino (*canagliflozinum*).

*Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas*

Kiekvienoje tabletėje yra 117,78 mg laktozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Invokana 100 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletė yra geltonos spalvos, kapsulės pavidalo, maždaug 11 mm ilgio, greito atpalaidavimo, dengta plėvele, vienoje jos pusėje yra užrašas „CFZ“, o kitoje – „100“.

Invokana 300 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletė yra baltos spalvos, kapsulės pavidalo, maždaug 17 mm ilgio, greito atpalaidavimo, dengta plėvele, vienoje jos pusėje yra užrašas „CFZ“, o kitoje – „300“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Invokana skirtas gydyti suaugusiesiems, kuriems nepakankamai kontroliuojamas 2 tipo cukrinis diabetas, kaip papildomas gydymas kartu su dieta ir fiziniais pratimais:

- kaip monoterapija, kai manoma, kad metforminas netinka dėl netoleravimo ar yra kontraindikuotinas;
- kaip papildomas vaistinis preparatas kartu su kitais vaistiniais preparatais diabetui gydyti.

Apie gydymo derinių, poveikio glikemijos kontrolei, širdies bei kraujagyslių ir inkstų reiškiniams tyrimų rezultatus ir tirtas populiacijas žiūrėti 4.4, 4.5 ir 5.1 skyriuje.

## 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

### Dozavimas

Rekomenduojama pradinė kanagliflozino dozė yra 100 mg vieną kartą per parą. Pacientams, kurie toleruoja 100 mg kanagliflozino dozę vieną kartą per parą, kurių apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis (aGFG)  $\geq 60$  ml/min./1,73 m<sup>2</sup> arba  $Cl_{Kr} \geq 60$  ml/min. ir kuriems reikia griežtesnės glikemijos kontrolės, dozę galima padidinti iki 300 mg kanagliflozino vieną kartą per parą (žr. 4.4 skyrių). Dozės koregavimo rekomendacijos pagal aGFG pateikiamos 1 lentelėje.

75 metų ir vyresniems pacientams, pacientams, kuriems diagnozuota širdies ar kraujagyslių liga, arba kitiems pacientams, kuriems yra pavojinga iš pradžių kanagliflozino sukeliama diurezė (žr. 4.4 skyrių) dozę reikia didinti atsargiai. Pacientams, kurių organizme trūksta skysčių, šią būklę rekomenduojama koreguoti prieš pradėdant vartoti kanaglifloziną (žr. 4.4 skyrių).

Kai kanagliflozinas vartojamas papildomam gydymui kartu su insulinu arba insulino sekreciją skatinančiais vaistinėmis preparatais (pvz., sulfonilurėjos dariniais), apsvačius, galima skirti mažesnę insulino arba insulino sekreciją skatinančių vaistinių preparatų dozę, kad būtų mažesnė hipoglikemijos rizika (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

### Ypatingos populiacijos

#### *Senyviems ( $\geq 65$ metų) pacientams*

Reikia atsižvelgti į inkstų funkciją ir skysčių trūkumo organizme riziką (žr. 4.4 skyrių).

#### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Diabetinei inkstų ligai gydyti prie standartinio gydymo (pvz., AKF inhibitorium ar ARB) reikia skirti vartoti 100 mg kanagliflozino vieną kartą per parą (žr. 1 lentelę). Kadangi pacientams, kuriems yra vidutinio stiprumo inkstų funkcijos sutrikimas, kanagliflozino veiksmingumas mažinant gliukozės kiekį kraujyje yra sumažėjęs, o pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, greičiausiai veiksmingumo nėra. Jeigu reikalinga tolesnė glikemijos kontrolė, reikia apvarstyti papildomai skirti kitų vaistinių preparatų nuo hiperglikemijos. Dozės koregavimo rekomendacijos pagal aGFG pateikiamos 1 lentelėje.

**1 lentelė: Dozės koregavimo rekomendacijos<sup>a</sup>**

aGFG (ml/min./1,73 m <sup>2</sup> ) arba $Cl_{Kr}$ (ml/min.)	Bendra kanagliflozino paros dozė
$\geq 60$	Pradėti vartoti po 100 mg. Pacientams, toleruojantiems 100 mg dozę ir kuriems reikia papildomos glikemijos kontrolės, dozę galima didinti iki 300 mg.
Nuo 30 iki $< 60^b$	Vartoti po 100 mg.
$< 30^{b,c}$	Tęsti 100 mg vartojimą pacientams, jau vartojantiems Invokana <sup>d</sup> . Nepradėti vartoti Invokana.

<sup>a</sup> Žr. 4.4, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius.

<sup>b</sup> Jeigu reikalinga tolesnė glikemijos kontrolė, reikia apvarstyti papildomai skirtų kitų vaistinių preparatų nuo hiperglikemijos.

<sup>c</sup> Kai albumino šlapime / kreatinino santykis  $>300$  mg/g.

<sup>d</sup> Tęsti dozavimą iki dializės arba inkstų transplantacijos.

#### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia.

Kanagliflozino vartojimas pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, netirtas ir šiems pacientams jo vartoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

#### *Vaikų populiacija*

Kanagliflozino saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

#### Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Invokana reikia vartoti per burną vieną kartą per parą, pageidautina prieš pirmąjį dienos pavargymą. Reikėtų nuryti visą tabletę.

Praleidus dozę, ją reikia išgerti kiek galima greičiau, kai tik pacientas prisimena. Vis dėlto dvigubos dozės tą pačią dieną vartoti negalima.

### **4.3 Kontraindikacijos**

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Sutrikusi inkstų funkcija

Kanagliflozino efektyvumas glikemijai kontroliuoti priklauso nuo inkstų funkcijos, pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, efektyvumas yra sumažėjęs, ir, tikėtina, efektyvumo nėra pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 skyrių).

Buvo pranešta, kad pacientams, kurių aGFG yra  $< 60$  ml/min./1,73m<sup>2</sup> arba Kl<sub>Kr</sub> yra  $< 60$  ml per min., dažniau pasireiškia nepageidaujamos reakcijos, susijusios su skysčių trūkumu organizme (pvz., nuo padėties priklausomas galvos svaigimas, ortostatinė hipotenzija, hipotenzija), ypač skiriant 300 mg dozę. Be to, buvo pranešta, kad tokiems pacientams pasireiškė daugiau kalio koncentracijos padidėjimo reiškinių ir didesnis kreatinino bei kraujo šlapalo azoto (KŠA) koncentracijos serume padidėjimas (žr. 4.8 skyrių).

Todėl kanagliflozino dozė turėtų būti sumažinta iki 100 mg vieną kartą per parą pacientams, kurių aGFG yra  $< 60$  ml/min./1,73 m<sup>2</sup> arba Kl<sub>Kr</sub> yra  $< 60$  ml per min. (žr. 4.2 skyrių).

Nepaisant išankstinio gydymo metu buvusio aGFG, kanaglifloziną vartojusiems pacientams pasireiškė pradinis aGFG kritimas, kuris vėliau lėtėjo (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Rekomenduojamas nurodytas inkstų funkcijos stebėjimas.

- Prieš pradėdant vartoti kanaglifloziną, ir vėliau kasmet (žr. 4.2, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius).
- Prieš pradėdant vartoti kartu vaistinius preparatus, kurie gali silpninti inkstų funkciją, ir periodiškai vėliau.

Yra patirties kanaglifloziną skiriant gydyti diabetinę inkstų ligą (eGFR  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), pasireiškiančią tiek kartu su albuminurija, tiek be jos. Nors gydymas buvo naudingas abiejų grupių pacientams, albuminurija sergantiems pacientams gydymas kanagliflozinu gali būti naudingesnis.

#### Vartojimas pacientams, kuriems yra su skysčių trūkumu organizme susijusių nepageidaujamų reakcijų rizika

Kanagliflozinas, dėl savo veikimo mechanizmo didindamas gliukozės šalinimą su šlapimu (GEŠ), sukelia osmosinę diurezę, dėl kurios gali sumažėti intravaskulinis kraujo tūris ir sumažėti kraujospūdis (žr. 5.1 skyrių). Kontroliuojamųjų kanagliflozino klinikinių tyrimų duomenimis, nepageidaujamų reakcijų, susijusių su skysčių trūkumu organizme (pvz., nuo padėties priklausomas galvos svaigimas,

ortostatinė hipotenzija ar hipotenzija), suintensyvėjimas buvo stebėtas dažniau, vartojant 300 mg dozę, ir dažniausiai pasireiškė per pirmuosius tris mėnesius (žr. 4.8 skyrių).

Reikia imtis atsargumo priemonių, skiriant vaistinį preparatą pacientams, kuriems gali būti pavojingas kanagliflozino sukeltas kraujospūdžio sumažėjimas, pvz., širdies ir kraujagyslių liga sergantiems pacientams, pacientams, kurių aGFG yra  $< 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$ , antihipertenziniais vaistiniais preparatais gydomiems pacientams, kuriems anksčiau buvo pasireiškusi hipotenzija, diuretikus vartojantiems pacientams arba vyresniems pacientams ( $\geq 65$  metų amžiaus) (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Pradėjus gydymą kanaglifloziniu, per pirmąsias 6 savaites dėl skysčių trūkumo paprastai buvo stebėtas nedidelis vidutinis aGFG sumažėjimas. Pacientams, kurių polinkis į intravaskulinio kraujo tūrio sumažėjimą yra didesnis, kaip buvo aprašyta pirmiau, kartais buvo stebėtas didesnis aGFG ( $> 30\%$ ) sumažėjimas, kuris vėliau palengvėjo ir gydymą kanaglifloziniu nutraukti prireikė nedažnai (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams reikia patarti, kad praneštų apie skysčių trūkumo organizmesimptomus. Kanagliflozino nerekomenduojama vartoti kilpinius diuretikus vartojantiems pacientams (žr. 4.5 skyrių) ar pacientams, kurių organizme trūksta skysčių, pavyzdžiui, dėl ūminės ligos (pvz., virškinimo organų ligos).

Tuo atveju, kai kanaglifloziną vartojantiems pacientams yra gretutinių būklių, kurios gali lemti skysčių trūkumą organizme (pvz., virškinimo trakto sutrikimas), rekomenduojama atidžiai stebėti skysčių būklę (pvz., fizinis ištyrimas, kraujospūdžio matavimas, laboratoriniai tyrimai, įskaitant inkstų funkcijos tyrimus) ir elektrolitų koncentracijas serume. Galima apgalvotai laikinai nutraukti gydymą kanaglifloziniu pacientams, kuriems gydymo kanaglifloziniu metu pasireiškia skysčių trūkumas organizme, kol būklė sureguliuojama. Nutraukus gydymą, reikia spręsti dėl dažnesnio gliukozės koncentracijų stebėjimo.

#### Diabetinė ketoacidozė

Buvo pranešta apie retus diabetinės ketoacidozės (DKA) atvejus, įskaitant gyvybei pavojingus ir mirtinus atvejus, pasireiškusių *SGLT2* inhibitoriais, įskaitant kanaglifloziną, gydytiems pacientams. Kai kuriais atvejais sutrikimo eiga buvo atipinė ir pasireiškė tik vidutinis gliukozės koncentracijų kraujyje padidėjimas (koncentracijos buvo mažesnės už  $14 \text{ mmol/l}$  [ $250 \text{ mg/dl}$ ]). Nežinoma, ar vartojant didesnes kanagliflozino dozes, DKA tikimybė padidėja. DKA pasireiškimo rizika yra didesnė pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų funkcijos susilpnėjimas ir kuriems reikia insulino.

Pasireiškus nespecifiniams simptomams, pavyzdžiui, pykinimui, vėmimui, anoreksijai, pilvo skausmui, pernelyg dideliu troškuliui, kvėpavimo pasunkėjimui, sumišimui, neįprastam nuovargiui ar mieguistumui, reikia apsvarstyti diabetinės ketoacidozės riziką. Pasireiškus šiems simptomams, reikia nedelsiant ištirti, ar pacientui nėra ketoacidozės, nežiūrint į tai, kokia yra gliukozės koncentracija kraujyje.

Pacientų, kuriems buvo įtarta arba diagnozuota DKA, gydymą kanaglifloziniu reikia nedelsiant nutraukti.

Pacientų, kurie guldomi į ligoninę didelės apimties chirurginei procedūrai arba dėl ūminio sunkaus sveikatos sutrikimo, gydymą reikia pertraukti. Šiems pacientams rekomenduojama stebėti ketonų kiekį. Ketonų kiekį pageidaujama nustatyti šlapime. Gydymą kanaglifloziniu galima atnaujinti, kai ketonų kiekis tampa normalus ir, kai paciento būklė stabilizuojasi.

Prieš pradėdant vartoti kanaglifloziną, reikia atsižvelgti į veiksnius paciento anamnezėje, kurie gali sukurti sąlygas ketoacidozei atsirasti.

Pacientai, kuriems yra didesnė DKA atsiradimo rizika, yra mažą beta ląstelių funkcijos rezervą turintys pacientai (pvz., 2 tipo cukriniu diabetu sergantys pacientai, turintys mažą C peptido rodmenį,

arba latentiniu autoimuniniu suaugusiųjų diabetu [LASD] sergantys pacientai, arba pankreatitu persirgę pacientai), pacientai, kurie turi būklių, dėl kurių yra sumažėjęs maisto suvartojimas arba pasireiškia sunki dehidracija, pacientai, kuriems buvo sumažintos insulino dozės, ir pacientai, kuriems yra padidėjęs insulino poreikis dėl ūminio sveikatos sutrikimo, chirurginės operacijos ar piktnaudžiavimo alkoholiu. Tokie pacientai vartoti *SGLT2* inhibitorius turi atsargiai.

Atnaujinti pacientų, patyrusių DKA gydymo *SGLT2* inhibitoriumi metu, gydymą *SGLT2* inhibitoriumi nerekomenduojama, išskyrus atvejus, kai yra pašalinti kiti nustatyti aiškūs skatinamieji veiksniai.

Kanagliflozino saugumas ir veiksmingumas pacientams, sergantiems I tipo cukriniu diabetu, nenustatytas ir kanagliflozino turi nevertoti pacientai, sergantys I tipo cukriniu diabetu. Riboti klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad I tipo cukriniu diabetu sergančius pacientus gydant *SGLT2* inhibitoriais, DKA pasireiškia dažnai.

### Apatinių galūnių amputacija

Ilgalaikiuose klinikiniuose kanagliflozino tyrimuose su pacientais, sergančiais 2 tipo cukriniu diabetu su nustatytomis širdies ir kraujagyslių ligomis (ŠKL) arba kuriems yra mažiausiai 2 ŠKL rizikos veiksniai, Invokana buvo susijęs su padidėjusia apatinių galūnių amputacijos rizika, lyginant su placebo (atitinkamai 0,63 įvykio, lyginant su 0,34 įvykio per 100 paciento stebėjimo metu), ir šis padidėjimas pirmiausia pasireiškė pirštų ir vidurinėje pėdos dalyje (žr. 4.8 skyrių). Ilgalaikiame klinikiniame tyrime su pacientais, sergančiais 2 tipo cukriniu diabetu ir diabetine inkstų liga, nebuvo pastebėta skirtumo tarp apatinių galūnių amputacijos rizikos pacientams, gydytiems 100 mg kanagliflozinu, lyginant su placebo. Šiame tyrime buvo taikomos toliau nurodytos atsargumo priemonės. Kadangi pagrindinis mechanizmas nenustatytas, amputaciją lemiantys rizikos veiksniai, išskyrus bendruosius rizikos veiksnius, yra nežinomi.

Prieš skiriant Invokana, reikia apsvarstyti paciento medicininės istorijos veiksnius, galinčius padidinti amputacijos riziką. Kaip atsargumo priemonę, reikia apsvarstyti atidžiai stebėti pacientus, kuriems yra didelė amputacijos reiškinų rizika, ir informuoti pacientus apie įprastinės prevencinės pėdos priežiūros svarbą bei pakankamos hidratacijos palaikymą. Taip pat reikia apsvarstyti nutraukti gydymą Invokana pacientams, kuriems atsirado reiškinų, tokių kaip apatinių galūnių odos opa, infekcija, osteomielitas ar gangrena, lemiančių amputaciją.

### Tarpvietės nekrozuojantis fascitas (Fornjė gangrena)

Po vaistinio preparato pateikimo rinkai gauta pranešimų apie *SGLT2* inhibitorius vartojančioms moterims ir vyrams nustatyto tarpvietės nekrozuojančio fascito (dar vadinamo Fornjė (*Fournier*) gangrena) atvejus. Tai yra retas, bet rimtas grėsmę paciento gyvybei galintis kelti reiškinys, kuriam pasireiškus būtina skubiai imtis chirurginių intervencinių priemonių ir taikyti gydymą antibiotikais.

Pacientus reikėtų informuoti, kad, tuo pat metu pasireiškus skausmui, skausmingumui, eritemai arba patinimui lyties organų arba tarpvietės srityje, taip pat pradėjus karščiuoti arba sunegalavus, reikia kreiptis į gydytoją. Turėtumėte žinoti, kad nekrozuojantis fascitas gali išsivystyti po urogenitalinės infekcijos arba susiformavus abscesui tarpvietės srityje. Įtarus Fornjė gangreną, reikėtų nutraukti gydymą Invokana ir kuo skubiau pradėti gydymą (įskaitant gydymą antibiotikais ir negyvų audinių pašalinimą chirurginiu būdu).

### Hematokrito padidėjimas

Hematokrito padidėjimas buvo stebėtas gydymo kanagliflozinu metu (žr. 4.8 skyrių), todėl reikia atidžiai stebėti pacientus, kuriems jau yra padidėjęs hematokritas.

### Senyviems (≥ 65 metų) pacientams

Vyresniems pacientams gali būti didesnė skysčių trūkumo organizme rizika, tikėtina, kad jie bus gydomi diuretikais ir dažniau gali būti sutrikusi inkstų funkcija. Pranešta, kad 75 metų ir vyresniems

pacientams dažniau pasireiškia nepageidaujamos reakcijos, susijusios su skysčių trūkumu organizme (pvz., nuo padėties priklausomas galvos svaigimas, ortostatinė hipotenzija, hipotenzija). Be to, pranešta apie didesnę aGFG sumažėjimą tokiems pacientams (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

#### Grybelių sukeltos lytinių organų infekcijos

Klinikinių tyrimų su kanagliflozinu metu buvo pranešta apie vulvos ir makšties kandidamikozę moterims ir balanitą ar balanopostitą vyrams. Tai yra susiję su bendrojo natrio ir gliukozės nešiklio 2 (*SGLT2*) slopinimo mechanizmu, dėl kurio padidėja GEŠ (žr. 4.8 skyrių). Didesnė infekcinės ligos atsiradimo rizika yra vyrams ir moterims, kurie anksčiau sirgo grybelių sukelta lytinių organų liga. Balanitas ar balanopostitas visų pirma pasireiškė neapipjaustytiems vyriškos lyties pacientams, kuriems kai kuriais atvejais pasireiškė fimozė ir (arba) reikėjo apipjaustyti. Dauguma grybelių sukeltų lytinių organų infekcinių ligų buvo gydytos lokalaus poveikio priešgrybeliniais vaistiniais preparatais, kuriuos arba skyrė sveikatos priežiūros specialistas, arba pacientai vartojo savo nuožiūra, tęsdami gydymą Invokana.

#### Šlapimo takų infekcijos

Poregistraciniu laikotarpiu buvo gauta pranešimų apie kanagliflozinu gydytiems pacientams pasireiškusias komplikuotas šlapimo takų infekcijas, įskaitant pielonefritą ir urosepsį, dėl kurių dažnai reikėjo pertraukti gydymą. Pacientams, kuriems pasireiškia komplikuotų šlapimo takų infekcijų, reikia apsvarstyti laikiną gydymo kanagliflozinu nutraukimą.

#### Širdies nepakankamumas

Gydymo III klasės pagal Niujorko širdies asociaciją (angl. New York Heart Association, NYHA) atveju patirtis yra ribota, ir nėra kanagliflozino klinikinių tyrimų patirties IV klasės pagal NYHA atveju.

#### Šlapimo laboratoriniai tyrimai

Kanaglifloziną vartojantiems pacientams dėl veikimo mechanizmo bus teigiami gliukozės nustatymo šlapime mėginiai.

#### Laktozės netoleravimas

Tablečių sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

#### Natris

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

#### Farmakodinaminė sąveika

##### Diuretikai

Kanagliflozinas gali sustiprinti diuretikų poveikį ir didinti dehidratacijos bei hipotenzijos riziką (žr. 4.4 skyrių).

### Insulinas ir insulino sekreciją skatinantys vaistiniai preparatai

Insulinas ir insulino sekreciją skatinantys vaistiniai preparatai (pvz., sulfonilurėjos dariniai) gali sukelti hipoglikemiją. Todėl vartojant kartu su kanagliflozinu, gali tekti sumažinti insulino ir insulino sekreciją skatinančių vaistinių preparatų dozę (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

### Farmakokinetinės sąveikos

#### Kitų vaistinių preparatų poveikis kanagliflozinui

Daugiausia kanagliflozino metabolizuojama gliukuronidų konjugacijos būdu, veikiant UDP gliukuronoziltransferazėms 1A9 (UGT1A9) ir 2B4 (UGT2B4). Kanaglifloziną perneša P glikoproteinas (P-gp) ir krūties vėžio atsparumo baltymas (KVAB).

Fermentą sužadinantys vaistiniai preparatai (pvz., jonažolės preparatai [*Hypericum perforatum*], rifampicinas, barbitūratai, fenitoinas, karbamazepinas, ritonaviras, efavirenzas) gali sumažinti kanagliflozino ekspoziciją. Po kanagliflozino pavartojimo kartu su rifampicinu (įvairius aktyvios pernašos nešiklius ir vaistinių preparatų metabolizmą veikiančius fermentus sužadinantis vaistinis preparatas), buvo stebėtas atitinkamai 51 % ir 28 % kanagliflozino sisteminės ekspozicijos (*AUC*) ir didžiausios koncentracijos (*C<sub>max</sub>*) sumažėjimas. Dėl tokio kanagliflozino ekspozicijos sumažėjimo gali sumažėti veiksmingumas.

Jeigu kartu su kanagliflozinu reikia skirti šiuos UGT fermentus ir baltymus nešiklius sužadinančius vaistinius preparatus, vertinant kanagliflozino poveikį, reikia stebėti glikemijos kontrolę. Jeigu kanaglifloziną reikia skirti vartoti kartu su šiais UGT fermentais, vaistinio preparato dozę reikia apgalvotai padidinti iki 300 mg vieną kartą per parą, jeigu pacientas toleruoja 100 mg kanagliflozino dozę vieną kartą per parą, jo aGFG yra  $\geq 60$  ml/min./1,73 m<sup>2</sup> arba  $Cl_{Kr}$  yra  $\geq 60$  ml/min., ir reikia papildomai kontroliuoti glikemiją. Pacientams, kurių aGFG yra nuo 45 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> iki  $< 60$  ml/min./1,73 m<sup>2</sup> arba  $Cl_{Kr}$  yra nuo 45 ml/min. iki  $< 60$  ml/min., kurie vartoja 100 mg kanagliflozino dozę ir kuriems kartu yra skiriamas gydymas UGT fermentus sužadinančiu vaistiniu preparatu bei reikia papildomai kontroliuoti glikemiją, reikia apgalvotai skirti kitokią gliukozės koncentraciją kraujyje mažinančią gydymą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Kolestiraminas gali mažinti kanagliflozino ekspoziciją. Kanagliflozino dozę reikia išgerti ne vėliau kaip 1 valandą prieš arba praėjus 4-6 valandoms po tulžies rūgštis surišančio vaistinio preparato pavartojimo, kad būtų išvengta galimo absorbcijos sutrikimo.

Sąveikos tyrimai rodo, kad kanagliflozino farmakokinetiko neveikia metforminas, hidrochlorotiazidas, geriamieji kontraceptikai (etinilestradiolis ir levonorgestrelis), ciklosporinas ir (arba) probenecidas.

#### Kanagliflozino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

##### Digoksinas

Septynias paras vartojant 300 mg kanagliflozino dozę vieną kartą per parą ir pavartojus kartu vienkartinę 0,5 mg digoksino dozę, o kitas 6 paras vartojant po 0,25 mg per parą, digoksino *AUC* padidėjo 20 %, o digoksino *C<sub>max</sub>* padidėjo 36 % (tikriausiai, kad dėl P-gp slopinimo). Pastebėta, kad kanagliflozinas slopina P-gp *in vitro*. Pacientus, vartojančius digoksiną ar kitokius širdies glikozidus (pvz., digitoksiną), reikia tinkamai stebėti.

##### Dabigatranas

Kanagliflozino (silpno poveikio P-gp inhibitorius) vartojimas kartu su dabigatrano eteksilatu (P-gp substratas) netirtas. Vartojant kartu kanaglifloziną, gali padidėti dabigatrano koncentracijos, todėl dabigatraną skiriant vartoti kartu su kanagliflozinu, pacientą reikia stebėti (stebėti, ar neatsiranda kraujavimo arba anemijos požymių).



### *Simvastatinas*

Šešias paras vartojant 300 mg kanagliflozino dozę vieną kartą per parą ir pavartojus kartu vienkartinę 40 mg simvastatino (CYP3A4 substratas) dozę, simvastatino  $AUC$  padidėjo 12 %, o simvastatino  $C_{max}$  padidėjo 9 % bei 18 % padidėjo simvastatino rūgšties  $AUC$ , o simvastatino rūgšties  $C_{max}$  padidėjo 26 %. Simvastatino ir simvastatino rūgšties ekspozicijų padidėjimas nelaikomi kliniškai reikšmingais.

Negalima atmesti, kad žarnų lygyje kanagliflozinas slopina krūties vėžio atsparumo baltymą (KVAB, angl. *breast cancer resistance protein* (BCRP)) ir todėl gali būti didesnė ekspozicija vaistiniams preparatams, kuriuos perneša KVAB, pvz., kai kuriems statinams, tokiems kaip rozuvastatinas ir kai kuriems vaistiniams preparatams nuo vėžio.

Sąveikos tyrimų duomenimis, kanagliflozinas pusiausvyros apykaitos sąlygomis nesukėlė kliniškai reikšmingo poveikio metformino, geriamųjų kontraceptikų (etinilestradiolio ir levonorgestolio), glibenklamido, paracetamolio, hidrochlorotiazido ar varfarino farmakokinetikai.

### Vaistinio preparato poveikis laboratoriniams tyrimams

#### 1,5–AG tyrimas

Invokana sukeltas padidėjęs gliukozės išsiskyrimas su šlapimu gali apgaulingai sumažinti 1,5–anhidroglucitolio (1,5–AG) kieki ir todėl 1,5–AG matavimai, vertinant glikemijos kontrolę, taps nepatikimi. Todėl pacientams, vartojantiems kanaglifloziną, 1,5–AG tyrimas neturi būti naudojamas glikemijos kontrolei vertinti. Dėl papildomos informacijos gali būti patartina kreiptis į konkretų 1,5–AG tyrimo gamintoją.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Nėštumas

Duomenų apie kanagliflozino vartojimą moterims nėštumo metu, nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Kanagliflozinas neturėtų būti vartojamas nėštumo metu. Kai yra nustatomas nėštumas, gydymą kanagliflozinu reikia nutraukti.

### Žindymas

Nežinoma, ar kanagliflozinas ir (arba) jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Turimi farmakodinaminių / toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenys parodė, kad kanagliflozinas ar jo metabolitai išsiskiria į pieną, taip pat gauti duomenys apie farmakologinį poveikį žindomiems žiurkių, gaunančių kanaglifloziną, jaunikliams (žr. 5.3 skyrių). Rizikos naujagimiams ir kūdikiams atmesti negalima. Kanagliflozinas neturi būti vartojamas žindymo metu.

### Vaisingumas

Kanagliflozino poveikis žmogaus vaisingumui netirtas. Tyrimų su gyvūnais duomenimis, poveikio vaisingumui nėra (žr. 5.3 skyrių).

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Kanagliflozinas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia. Vis dėlto pacientus reikia perspėti apie hipoglikemijos riziką vartojant kanagliflozino papildomam gydymui kartu su insulinu arba insulino sekreciją skatinančiais vaistiniais preparatais bei nepageidaujamų reakcijų, susijusių su skysčių trūkumu organizme (pvz., nuo padėties priklausomo galvos svaigimo) rizikos padidėjimą (žr. 4.2, 4.4 ir 4.8 skyrius).

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

### Saugumo duomenų santrauka

Kanagliflozino saugumas buvo įvertintas 22 645 pacientams, kuriems diagnozuotas II tipo cukrinis diabetas, įskaitant 13 278 pacientus, gydytus kanaglifloziniu, ir 9 367 pacientus, gydytus palyginamuoju preparatu penkiolikoje dvigubai koduotų kontroliuojamųjų III ir IV fazės klinikinių tyrimų metu. Iš viso 10 134 pacientai buvo gydyti dviejuose tiksliniuose širdies ir kraujagyslių ligų tyrimuose, ir gydymas buvo tęsiamas vidutiniškai 149 savaites (223 savaites CANVAS tyrime ir 94 savaites CANVAS-R tyrime), ir 8 114 pacientų buvo gydyti 12 dvigubai koduotų kontroliuojamųjų III ir IV fazės klinikinių tyrimų metu ir gydymas buvo tęsiamas vidutiniškai 49 savaites. Tiksliniame inkstų ligų baigčių tyrime dalyvavo iš viso 4 397 pacientai, sergantys 2 tipo cukriniu diabetu bei diabetine inkstų liga ir kuriems gydymas vidutiniškai buvo tęsiamas 115 savaitėmis.

Pagrindinis saugumo ir toleravimo įvertinimas buvo atliktas, bendrai analizuojant ( $n = 2\,313$ ) keturių 26 savaičių trukmės placebo kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenis (monoterapijos ir papildomo gydymo kartu su metforminu, metforminu ir sulfonilurėjos dariniu bei metforminu ir pioglitazonu). Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias gydymo metu buvo pranešta dažniausiai, buvo hipoglikemija, vartojant kartu su insulinu ar sulfonilurėjos dariniu; vulvos ir makšties kandidamikozė, šlapimo organų infekcinė liga ir poliurija ar polakiurija (t. y., dažnas šlapinimasis). Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių teko nutraukti gydymą  $\geq 0,5\%$  visų kanaglifloziniu gydytų pacientų šių tyrimų metu, buvo vulvos ir makšties kandidamikozė ( $0,7\%$  moteriškos lyties pacienčių) ir balanitas ar balanopostitas ( $0,5\%$  vyriškos lyties pacientų). Buvo atlikta papildoma saugumo duomenų, gautų visos kanagliflozino programos (placebu ir aktyviai kontroliuojamųjų tyrimų) metu, analizė (įskaitant ilgalaikius duomenis), siekiant įvertinti nepageidaujamas reakcijas, apie kurias buvo pranešta, kad būtų nustatytos nepageidaujamos reakcijos (2 lentelė) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Duomenys apie nepageidaujamas reakcijas lentelėje Nr. 2 yra pagrįsti pirmiau aprašytų placebo ir aktyviai kontroliuojamųjų tyrimų bendros analizės duomenimis. Nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo praneštos pasauliniu mastu kanagliflozinui patekus į rinką, taip pat yra įtrauktos į šią lentelę. Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos suklasifikuotos pagal dažnį ir organų sistemų klases. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\,000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\,000$  iki  $< 1/1\,000$ ), labai retas ( $< 1/10\,000$ ) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

**2 lentelė: Nepageidaujamų reakcijų (MedDRA) santrauka lentelėje, paremta placebo<sup>e</sup> ir aktyviai kontroliuojamais tyrimais<sup>e</sup> ir vaistui patekus į rinką**

Organų sistemų klasės Dažnis	Nepageidaujama reakcija
<b>Infekcijos ir infestacijos</b>	
Labai dažnas	Vulvos ir makšties kandidamikozė <sup>b,j</sup>
Dažnas	Balanitas ar balanopostitas <sup>b,k</sup> , šlapimo takų infekcija <sup>e</sup> (vaistiniam preparatui patekus į rinką pranešta apie pielonefritą ir urosepsį)
Dažnis nežinomas	Tarpvietės nekrozuojantis fascitas (Fornjė gangrena) <sup>d</sup>
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>	
Retas	Anafilaksinė reakcija
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	
Labai dažnas	Hipoglikemija, vartojant kartu su insulinu ar sulfonilurėjos dariniu <sup>e</sup>

Nedažnas	Dehidratacija <sup>a</sup>
Retas	Diabetinė ketoacidozė <sup>b</sup>
<b><i>Nervų sistemos sutrikimai</i></b>	
Nedažnas	Nuo padėties priklausomas galvos svaigimas <sup>a</sup> , apalpinimas <sup>a</sup>
<b><i>Kraujagyslių sutrikimai</i></b>	
Nedažnas	Hipotenzija <sup>a</sup> , ortostatinė hipotenzija <sup>a</sup>
<b><i>Virškinimo trakto sutrikimai</i></b>	
Dažnas	Vidurių užkietėjimas, troškulys <sup>f</sup> , pykinimas
<b><i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i></b>	
Nedažnas	Padidėjęs jautrumas šviesai, išbėrimas <sup>g</sup> , dilgėlinė
Retas	Angioneurozinė edema
<b><i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i></b>	
Nedažnas	Kaulų lūžis <sup>h</sup>
<b><i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i></b>	
Dažnas	Poliurija ar polakiurija <sup>i</sup>
Nedažnas	Inkstų nepakankamumas (daugiausia skysčių netekimo sąlygomis)
<b><i>Tyrimai</i></b>	
Dažnas	Dislipidemija <sup>l</sup> , padidėjęs hematokritas <sup>b, m</sup>
Nedažnas	Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje <sup>b, n</sup> , padidėjęs šlapalo kiekis kraujyje <sup>b, o</sup> , padidėjęs kalio kiekis kraujyje <sup>b, p</sup> , padidėjęs fosfatato kiekis kraujyje <sup>q</sup>
<b><i>Chirurginės ir terapinės procedūros</i></b>	
Nedažnas	Apatinių galūnių amputacija (daugiausia pirštų ir vidurinės pėdos dalies), ypač pacientams, kuriems yra didelė širdies ligos rizika <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Susijęs su skysčių trūkumu organizme (žr. 4.4 skyrių) ir nepageidaujamų reakcijų (NR) aprašymu toliau.

<sup>b</sup> Žr. 4.4 skyrių ir NR aprašymą toliau.

<sup>c</sup> Žr. NR aprašymą toliau.

<sup>d</sup> Žr. 4.4 skyrių.

<sup>e</sup> Atskirų pagrindžiamųjų tyrimų (įskaitant tyrimus su pacientais, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, senyvais pacientais [nuo ≥ 55 metų amžiaus iki ≤ 80 metų amžiaus] ir pacientais, kuriems yra padidėjusi kardiovaskulinė ir inkstų ligos rizika) saugumo duomenys dažniausiai atitiko šioje lentelėje nurodytas nepageidaujamas reakcijas.

<sup>f</sup> Troškulys apima troškulio, burnos džiūvimo ir polidipsijos sąvokas.

<sup>g</sup> Išbėrimas apima eritematozinio išbėrimo, generalizuoto išbėrimo, dėminio išbėrimo, makulopapulinio išbėrimo, papulinio išbėrimo, niežtinčiojo išbėrimo, pūslinio išbėrimo ir vezikulinio išbėrimo sąvokas.

<sup>h</sup> Susiję su kaulų lūžiais; žr. NR aprašymą žemiau.

<sup>i</sup> Poliurija ar polakiurija apima poliurijos, polakiurijos, skubaus poreikio pasišlapinti, šlapinimosi naktimis ir padidėjusio šlapimo išsiskyrimo sąvokas.

<sup>j</sup> Vulvos ir makšties kandidamikozė apima vulvos ir makšties kandidamikozės, grybelių sukeltos vulvos ir makšties infekcijos, vulvovaginito, makšties infekcijos, vulvito ir grybelių sukeltos lytinių organų infekcijos sąvokas.

<sup>k</sup> Balanitas ar balanopostitas apima balanito, balanopostito, kandidamikozinio balanito ir grybelių sukeltos lytinių organų infekcijos sąvokas.

<sup>l</sup> Palyginti su pradinėmis koncentracijomis, vidutinis procentinis padidėjimas vartojant 100 mg ir 300 mg kanagliflozino dozes, palyginti su placebo, buvo atitinkamai: bendrojo cholesterolio 3,4 % ir 5,2 %, palyginti su 0,9 %; DTL cholesterolio 9,4 % ir 10,3 %, palyginti su 4,0 %; MTL cholesterolio 5,7 % ir 9,3 %, palyginti su 1,3 %; ne DTL cholesterolio 2,2 % ir 4,4 %, palyginti su 0,7 %; trigliceridų 2,4 % ir 0,0 %, palyginti su 7,6 %.

<sup>m</sup> Palyginti su pradiniu, vidutinis hematokrito pokytis vartojant 100 mg ir 300 mg kanagliflozino dozes buvo atitinkamai 2,4 % ir 2,5 %, palyginti su 0,0 % vartojant placebo.

<sup>n</sup> Palyginti su pradinėmis koncentracijomis, vidutinis procentinis kreatinino koncentracijos pokytis vartojant 100 mg ir 300 mg kanagliflozino dozes buvo atitinkamai 2,8 % ir 4,0 %, palyginti su 1,5 % vartojant placebo.

<sup>o</sup> Palyginti su pradinėmis koncentracijomis, vidutinis procentinis kraujo šlapalo azoto koncentracijos pokytis vartojant 100 mg ir 300 mg kanagliflozino dozes buvo atitinkamai 17,1 % ir 18,0 %, palyginti su 2,7 % vartojant placebo.

<sup>p</sup> Palyginti su pradinėmis koncentracijomis, vidutinis procentinis kalio koncentracijos pokytis vartojant 100 mg ir 300 mg kanagliflozino dozes buvo atitinkamai 0,5 % ir 1,0 %, palyginti su 0,6 % vartojant placebo.

<sup>q</sup> Palyginti su pradinėmis koncentracijomis, vidutinis procentinis serumo fosfato kiekio pokytis vartojant 100 mg ir 300 mg kanagliflozino dozes buvo 3,6 % ir 5,1 %, palyginti su 1,5 % vartojant placebo.

### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

#### Diabetinė ketoacidozė

Ilgalaikiame inkstų ligų baigčių tyrime, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys 2 tipo cukriniu diabetu ir diabetine inkstų liga, diabetinės ketoacidozės (DKA) nustatytų įvykių pasireiškimo dažnis buvo 0,21 (0,5 %, 12/2,200) ir 0,03 (0,1 %, 2/2,197) per 100 paciento stebėjimo metų, atitinkamai vartojant 100 mg kanagliflozino ir placebo; iš 14 pacientų, kuriems pasireiškė DKA, 8 (7 vartojo 100 mg kanagliflozino ir 1 vartojo placebo) pacientams aGFG išankstinio gydymo metu buvo nuo 30 iki < 45 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> (žr. 4.4 skyrių).

#### Apatinių galūnių amputacija

Pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu, kuriems nustatytos širdies ir kraujagyslių ligos arba mažiausiai du širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniai, kanagliflozino vartojimas buvo susijęs su didesne apatinių galūnių amputacijos rizika, kaip pastebėta integruotoje CANVAS programoje, kuri susideda iš CANVAS ir CANVAS-R, dviejų didelių, ilgalaikių atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamų tyrimų, kuriuose buvo vertinami 10 134 pacientai. Disbalansas pasireiškė jau per pirmąsias 26 gydymo savaites. Pacientai tyrimuose CANVAS ir CANVAS-R buvo stebimi, atitinkamai, maždaug 5,7 ir 2,1 metus. Nepriklausomai nuo gydymo kanagliflozinu ar placebo, amputacijos rizika buvo didesnė pacientams, kuriems jau yra buvusi amputacija, periferinė kraujagyslių liga ir neuropatija. Apatinių galūnių amputacijos rizika nebuvo priklausoma nuo dozės. Integruotos CANVAS programos amputacijos rezultatai pateikti 3 lentelėje.

Ilgalaikiame inkstų ligų baigčių tyrime CREDENCE, kuriame dalyvavo 4 397 pacientai, sergantys 2 tipo cukriniu diabetu ir diabetine inkstų liga, nebuvo skirtumo tarp apatinių galūnių amputacijos rizikos, susijusios su 100 mg kanagliflozino vartojimu, lyginant su placebo (atitinkamai, 1,2 įvykio, lyginant su 1,1 įvykio per 100 paciento stebėjimo metų [RS: 1,11; 95 % PI 0,79, 1,56])(žr. 4.4 skyrių). Kituose 2 tipo cukrinio diabeto tyrimuose su kanagliflozinu, kuriuose dalyvavo bendroji cukriniu diabetu sergančių 8 114 pacientų populiacija, nebuvo pastebėta kokio nors apatinių galūnių amputacijos rizikos skirtumo, lyginant su kontrole.

### **3 lentelė: Integruotos amputacijų analizės CANVAS IR CANVAS-R tyrimuose**

	<b>Placebas N = 4 344</b>	<b>kanagliflozinas N = 5 790</b>
Bendras tiriamųjų, kuriems pasireiškė įvykiai, skaičius, n (%)	47 (1,1)	140 (2,4)
Pasireiškimo dažnis (per 100 pacientų metų)	0,34	0,63
RS (95 % PI), lyginant su placebo		1,97 (1,41, 2,75)
Maža amputacija, n (%) <sup>*</sup>	34 iš 47 (72,3)	99 iš 140 (70,7)
Didelė amputacija, n (%) <sup>†</sup>	13 iš 47 (27,7)	41 iš 140 (29,3)

Pastaba: dažnis paremtas pacientų, kuriems buvo atlikta mažiausiai viena amputacija, skaičiumi, o ne bendru amputacijų skaičiumi. Tolesnis pacientų stebėjimas skaičiuojamas nuo 1 dienos iki pirmos amputacijos dienos. Kai kuriems pacientams buvo atlikta daugiau nei viena amputacija. Mažų ir didelių amputacijų procentas paremtas didžiausio masto amputacija kiekvienam pacientui.

<sup>\*</sup> Pirštų ir vidurinės pėdos dalies

<sup>†</sup> Kulkšnies, žemiau kelio ir virš kelio

CANVAS programoje tiriamiesiems, kuriems buvo atlikta amputacija, dažniausios sritys (71 %) abiejose gydymo grupėse buvo pirštai ir vidurinė pėdos dalis (3 lentelė). Dauginės amputacijos (kai kurios jų apima abi apatines galūnes) buvo stebėtos retai ir panašiomis proporcijomis abiejose gydymo grupėse.

Dažniausi medicininiai įvykiai, susiję su amputacijos poreikiu abiejose gydymo grupėse, buvo apatinių galūnių infekcijos, diabetinės pėdos opa, periferinių arterijų liga ir gangrena (žr. 4.4 skyrių).

#### Nepageidaujamos reakcijos, susijusios su skysčių trūkumu organizme

Keturių 26 savaičių trukmės placebo kontroliuojamųjų tyrimų bendros analizės duomenimis, nepageidujamų reakcijų, susijusių su skysčių trūkumu organizme (pvz., nuo padėties priklausomo galvos svaigimo, ortostatinės hipotenzijos, hipotenzijos, dehidratacijos ir apalpimo), dažnis buvo 1,2 %, vartojant 100 mg kanagliflozino, 1,3 %, vartojant 300 mg kanagliflozino, ir 1,1 %, vartojant placebo. Dažnis gydant kanaglifloziniu dviejų aktyviai kontroliuojamųjų tyrimų metu buvo panašus į palyginamojo vaistinio preparato.

Viename iš tikslinių ilgalaikių kardiovaskulinių tyrimų (CANVAS), kuriame daugiausiai dalyvavo vyresni pacientai, kuriems diabeto komplikacijos buvo dažnesnės, duomenimis, nepageidujamų reakcijų, susijusių su skysčių trūkumu organizme, pasireiškimo dažnis buvo 2,3, vartojant 100 mg kanagliflozino, 2,9, vartojant 300 mg kanagliflozino, ir 1,9, vartojant placebo, įvykio per 100 paciento metų.

Siekiant įvertinti šių nepageidujamų reakcijų rizikos veiksnius, buvo atlikta didesnė bendra pacientų, dalyvavusių 13-oje kontroliuojamų III ir IV fazės tyrimų, kuriuose buvo tirtos abi kanagliflozino dozės, duomenų analizė (n = 12 441). Šios bendros analizės duomenimis, kilpinius diuretikus vartojantiems pacientams, pacientams, kurių pradinis aGFG buvo nuo 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> iki < 60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, bei 75 metų ir vyresniems pacientams šių nepageidujamų reakcijų dažnis dažniausiai buvo didesnis. Pasireiškimo dažnis kilpinius diuretikus vartojantiems pacientams buvo 5,0, vartojant 100 mg kanagliflozino, ir 5,7, vartojant 300 mg kanagliflozino, palyginti su 4,1 įvykio per 100 paciento metų kontrolinėje grupėje. Pacientams, kurių pradinis aGFG buvo nuo 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> iki < 60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, pasireiškimo dažnis buvo 5,2, vartojant 100 mg kanagliflozino, ir 5,4, vartojant 300 mg kanagliflozino, palyginti su 3,1 įvykio per 100 paciento metų kontrolinėje grupėje. Pasireiškimo dažnis 75 metų ir vyresniems pacientams buvo 5,3, vartojant 100 mg kanagliflozino, ir 6,1, vartojant 300 mg kanagliflozino, palyginti su 2,4 įvykio per 100 paciento metų kontrolinėje grupėje (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Ilgalaikiame inkstų ligų baigčių tyrime, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys 2 tipo cukriniu diabetu ir diabetine inkstų liga, su skysčių trūkumu organizme susijusių reiškinų pasireiškimo dažnis buvo 2,84 ir 2,35 įvykio per 100 paciento stebėjimo metų, vartojant, atitinkamai, 100 mg kanagliflozino ir placebo. Buvo pastebėta, kad pasireiškimo dažnis padidėjo sumažėjus aGFG. Tiriamiesiems, kurių aGFG buvo nuo 30 iki <45 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, skysčių trūkumo organizme pasireiškimo dažnis buvo didesnis kanagliflozino grupėje (4,91 įvykio per 100 paciento metų), lyginant su placebo grupe (2,60 įvykio per 100 paciento metų); tačiau aGFG pogrupiuose buvo nuo ≥45 iki <60 ir nuo 60 iki <90 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, pasireiškimo dažnis tarp grupių buvo panašus.

Tikslinio kardiovaskulinio tyrimo ir didesnės bendros analizės duomenimis, taip pat kaip ir tikslinio inkstų ligų baigčių tyrimo duomenimis, gydymo nutraukimo dėl nepageidujamų reakcijų, susijusių su skysčių trūkumu organizme, ir sunkių nepageidujamų reakcijų, susijusių su skysčių trūkumu organizme, atvejų vartojant kanagliflozino nepadaugėjo.

#### Hipoglikemija pagalbinio gydymo kartu su insulinu ar insulino sekreciją skatinančiais vaistiniais preparatais atveju

Hipoglikemijos pasireiškimo dažnis gydymo, įskaitant placebo, grupėse buvo mažas (maždaug 4 %), skiriant monoterapiją arba pagalbinį gydymą kartu su metforminu. Kai kanagliflozinas buvo skirtas papildomam gydymui kartu su insulinu, hipoglikemija pasireiškė atitinkamai 49,3 %, 48,2 % ir 36,8 % pacientų, gydytų 100 mg kanaglifloziniu, 300 mg kanaglifloziniu ar placebo, o sunki hipoglikemija pasireiškė atitinkamai 1,8 %, 2,7 % ir 2,5 % pacientų, gydytų 100 mg kanaglifloziniu, 300 mg kanaglifloziniu ar placebo. Kanaglifloziną paskyrus papildomai kartu su sulfonilurėjos dariniu, hipoglikemija pasireiškė atitinkamai 4,1 %, 12,5 % ir 5,8 % pacientų, gydytų 100 mg kanaglifloziniu, 300 mg kanaglifloziniu ar placebo (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

### Grybelių sukeltos lytinių organų infekcijos

Buvo pranešta, kad vulvos ir makšties kandidamikoze (įskaitant grybelių sukeltas vulvos ir makšties infekcines ligas) pasireiškė atitinkamai 10,4 % ir 11,4 % moteriškos lyties pacienčių, gydytų 100 mg kanagliflozinu ir 300 mg kanagliflozinu, palyginti su 3,2 % placebo vartojusių moteriškos lyties pacienčių. Dauguma pranešimų apie vulvos ir makšties kandidamikozę gauta per pirmuosius keturis gydymo kanagliflozinu mėnesius. Daugiau kaip viena infekcinė liga buvo diagnozuota 2,3 % kanaglifloziną vartojusių moteriškos lyties pacienčių. Iš viso 0,7 % moteriškos lyties pacienčių nutraukė kanagliflozino vartojimą dėl vulvos ir makšties kandidamikozės (žr. 4.4 skyrių). CANVAS programoje infekcijos medianos trukmė buvo ilgesnė kanagliflozino grupėje, lyginant su placebo grupe.

Kandidamikozinis balanitas ar balanopostitas vyriškos lyties asmenims pasireiškė 2,98 ir 0,79 įvykio per 100 paciento metų dažniu, atitinkamai, vartojant kanaglifloziną ir placebo. Daugiau kaip viena infekcinė liga buvo diagnozuota 2,4 kanaglifloziną vartojusių vyriškos lyties pacientų. Kanagliflozino nutraukimas vyriškos lyties asmenims dėl kandidamikozinio balanito ar balanopostito pasireiškė 0,37 įvykio per 100 paciento metų dažniu. Pranešimų apie fimozę dažnis buvo 0,39 ir 0,07 įvykio per 100 paciento metų, atitinkamai, vartojant kanaglifloziną ir placebo. Apipjaustymas buvo atliktas 0,31 ir 0,09 įvykio per 100 paciento metų dažniu, atitinkamai, vartojant kanaglifloziną ir placebo (žr. 4.4 skyrių).

### Šlapimo takų infekcijos

Klinikinių tyrimų metu apie šlapimo organų infekcines ligas dažniau buvo pranešta, vartojant 100 mg ir 300 mg kanagliflozino (atitinkamai 5,9 %, palyginti su 4,3 %), palyginti su 4,0 % placebo vartojimo atveju. Dauguma infekcinių ligų buvo lengvos ar vidutinio sunkumo, o sunkių nepageidaujamų reakcijų nepadaugėjo. Šių tyrimų metu tiriamieji reagavo į įprastą gydymą, tęsdami gydymą kanagliflozinu.

Tačiau poregistraciniu laikotarpiu buvo gauta pranešimų apie kanagliflozinu gydytiems pacientams pasireiškusias komplikuotas šlapimo takų infekcijas, įskaitant pielonefritą ir urosepsį, dėl kurių dažnai reikėjo pertraukti gydymą.

### Kaulų lūžis

Kardiovaskulinio tyrimo (CANVAS), kuriame dalyvavo 4 327 gydyti tiriamieji, kuriems nustatyta širdies ir kraujagyslių liga arba yra mažiausiai du jos rizikos veiksniai, metu visų ištirtų kaulų lūžių dažnis buvo 1,6, 1,8 ir 1,1 atvejo per 100 paciento stebėjimo metų, atitinkamai vartojusių kanagliflozino 100 mg, 300 mg ir placebo grupėse; lūžio disbalansas pradžioje atsiradavo per pirmąsias 26 gydymo savaites.

Kitų dviejų ilgalaikių tyrimų metu ir tyrimų, atliktų su cukriniu diabetu sergančiais pacientais, metu nebuvo pastebėta kokio nors kaulų lūžių rizikos skirtumo tarp vartojusių kanagliflozino, lyginant su kontrole. Antrajame širdies ir kraujagyslių tyrime (CANVAS-R) iš 5 807 gydytų tiriamųjų, kuriems nustatyta širdies ir kraujagyslių liga arba yra mažiausiai du jos rizikos veiksniai, visų ištirtų kaulų lūžių pasireiškimo dažnis buvo 1,1 ir 1,3 įvykio per 100 paciento stebėjimo metų, atitinkamai, vartojant kanaglifloziną ir placebo.

Ilgalaikiame inkstų ligų baigčių tyrime, kuriame dalyvavo 4 397 gydyti tiriamieji, sergantys 2 tipo cukriniu diabetu ir diabetine inkstų liga, visų ištirtų kaulų lūžių pasireiškimo dažnis buvo 1,2 įvykio per 100 paciento stebėjimo metų, tiek gydytų 100 mg kanagliflozinu, tiek vartojusių placebo. Kitų 2 tipo cukrinio diabeto gydymo kanagliflozinu tyrimų, kuriuose dalyvavo 7 729 cukriniu diabetu sergantys pacientai ir kuriems buvo ištirti kaulų lūžiai, visų ištirtų kaulų lūžių pasireiškimo dažnis buvo 1,2 ir 1,1 per 100 paciento stebėjimo metų, atitinkamai, vartojant kanaglifloziną ir kontrolę. Po 104 savaičių gydymo kanagliflozinas kaulų mineralų tankio nepalankiai neveikė.

## Ypatingos populiacijos

### *Senyviems ( $\geq 65$ metų) pacientams*

Remiantis bendra 13 placebo kontroliuojamų ir aktyviai kontroliuojamų tyrimų duomenų analize, kanagliflozino saugumo vyresniems pacientams duomenys dažniausiai atitiko jaunesnių pacientų duomenis. 75 metų ir vyresniems pacientams dažniau pasireiškė nepageidaujamos reakcijos, susijusios su skysčių trūkumu organizme (pvz., nuo padėties priklausomas galvos svaigimas, ortostatinė hipotenzija, hipotenzija), kurių pasireiškimo dažnis buvo atitinkamai 5,3, 6,1 ir 2,4 įvykio per 100 paciento metų, vartojant 100 mg kanagliflozino, 300 mg kanagliflozino ir kontrolinėje grupėje. Buvo pranešta apie aGFG sumažėjimą -3,4 ir -4,7 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, vartojant 100 mg kanagliflozino ir atitinkamai 300 mg kanagliflozino, palyginti su kontroline grupe (-4,2 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>). Vidutinis pradinis aGFG buvo 62,5, 64,7 ir 63,5 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, atitinkamai, vartojant 100 mg kanagliflozino, 300 mg kanagliflozino ir kontrolinėje grupėje (žr. 4.2 ir 4.4 skyrių).

### *Inkstų funkcijos sutrikimas pacientams, kuriems nepakankamai kontroliuojamas 2 tipo cukrinis diabetas*

Pacientams, kurių pradinis aGFG buvo  $< 60$  ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, nepageidaujamos reakcijos, susijusios su skysčių trūkumu organizme (pvz., nuo padėties priklausomas galvos svaigimas, ortostatinė hipotenzija, hipotenzija), pasireiškė dažniau: dažnis buvo atitinkamai 5,3, 5,1 ir 3,1 įvykio per 100 paciento metų, vartojant 100 mg kanagliflozino, 300 mg kanagliflozino ir placebo (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Kalio koncentracijos serume padidėjimo bendrasis pasireiškimo dažnis buvo didesnis pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas: dažnis buvo atitinkamai 4,9, 6,1 ir 5,4 įvykio per 100 paciento metų, vartojant 100 mg kanagliflozino, 300 mg kanagliflozino ir placebo. Padidėjimas dažniausiai buvo laikinas ir specialaus gydymo neprireikė.

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas vartojant abi kanagliflozino dozes, buvo stebėtas kreatinino koncentracijų serume padidėjimas 9,2  $\mu$ mol/l ir KŠA koncentracijų padidėjimas maždaug 1,0 mmol/l.

Pacientų, kuriems pasireiškė didesnis aGFG ( $> 30\%$ ) sumažėjimas bet kuriuo gydymo laiku, pasireiškimo dažnis buvo 7,3, 8,1 ir 6,5 įvykio per 100 paciento metų, vartojant, atitinkamai, 100 mg kanagliflozino, 300 mg kanagliflozino ir placebo. Vertinant paskutinę reikšmę tokio sumažėjimo pasireiškimo dažnis buvo 3,3 pacientams, gydytiems 100 mg kanagliflozino, 2,7, gydytiems 300 mg kanagliflozino, ir 3,7 įvykio per 100 paciento metų, vartojant placebo (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, gydytiems kanagliflozino, nepriklausomai nuo pradinio aGFG, sumažėjo pradinis vidutinis aGFG. Po to, aGFG buvo palaikomas arba palaipsniui didinamas tęsiant gydymą. Nutraukus gydymą vidutinė aGFG vertė grįžo į pradinę, o tai rodo, kad hemodinaminiai pokyčiai gali turėti įtakos šiems inkstų funkcijos pokyčiams.

### *Inkstų funkcijos sutrikimas pacientams, sergantiems diabetine inkstų liga, esant 2 tipo cukriniam diabetui*

Ilgalaikiame inkstų ligų baigčių tyrime pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu ir diabetine inkstų liga, su inkstais susijusių reiškinį dažniau pasireiškė abiejose grupėse, bet rečiau kanagliflozino grupėje (5,71 įvykio per 100 paciento stebėjimo metų), lyginant su placebo grupe (7,91 įvykio per 100 paciento stebėjimo metų). Sunkūs su inkstais susiję reiškiniai taip pat rečiau pasireiškė kanagliflozino grupėje, lyginant su placebo grupe. Su inkstais susijusių reiškinį pasireiškimo dažnis buvo mažesnis, vartojant kanaglifloziną, lyginant su placebo, visose trijose aGFG grupėse; didžiausias su inkstais susijusių reiškinį pasireiškimo dažnis stebėtas aGFG grupėje buvo nuo 30 iki  $< 45$  ml/min./1,73 m<sup>2</sup> (9,47 įvykio, lyginant su 12,80 įvykio per 100 paciento stebėjimo metų, atitinkamai, kanaglifloziną, lyginant su placebo).

Ilgalaikiame inkstų ligų baigčių tyrime, 100 mg kanagliflozino vartojimą lyginant su placebo nebuvo stebėta kalio kiekio kraujo serume skirtumo, nepageidaujamo poveikio hiperkalemijos pasireiškimo ir

absoliutaus ( $> 6,5$  mEq/l) ar santykinio ( $> \text{už viršutinę normos ribą ir } > 15\% \text{ už padidėjimą nuo pradinio) kalio kiekio padidėjimo kraujo serume.}$

Iš esmės nebuvo stebėta disbalanso tarp gydymo grupių, kurios buvo stebėtos dėl fosfato kiekio pokyčių, apskritai ar bet kurioje aGFG grupėje (nuo 45 iki  $< 60$  arba nuo 30 iki  $< 45$  ml/min./1,73 m<sup>2</sup> [*Kl<sub>Kr</sub> nuo 45 iki < 60 arba nuo 30 iki < 45 ml/min.*]).

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

### **4.9 Perdozavimas**

Sveiki tiriamieji iki 1 600 mg vienkartinės kanagliflozino dozės ir pacientai, sergantys II tipo diabetu, gydymą 300 mg kanagliflozino doze du kartus per parą 12 savaitių paprastai toleravo gerai.

#### Gydymas

Perdozavimo atveju tikslinga taikyti įprastas palaikomąsias priemones (pvz., neabsorbuotos medžiagos šalinimas iš virškinimo trakto, klinikinės būklės stebėjimas ir, jeigu reikia, klinikinių priemonių taikymas). Tik nežymus kiekis kanagliflozino pašalinimo iš organizmo per 4 valandų hemodializės seansą. Nesitikima, kad kanagliflozinas pašalinėtų iš organizmo atliekant peritoninę dializę.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – vaistiniai preparatai cukriniam diabetui gydyti, gliukozės koncentracijas kraujyje mažinantys vaistai, išskyrus insulinus, ATC kodas – A10BK02.

#### Veikimo mechanizmas

Nešiklis *SGLT2*, esantis proksimaliniuose inkstų kanalėliuose, yra atsakingas už didžiausios dalies filtruotos gliukozės reabsorbiciją iš kanalėlių spindžio. Nustatyta, kad diabetu sergančių pacientų organizme būna sustiprėjusi gliukozės reabsorbicija inkstuose ir tai prisideda prie nuolat padidėjusių GEŠ. Kanagliflozinas yra *SGLT2* inhibitorius, aktyvus pavartotas per burną. Kanagliflozinas, slopindamas *SGLT2*, mažina filtruotos gliukozės reabsorbiciją ir gliukozės inkstuose slenkstį ( $RT_G$ ), todėl padidėja gliukozės ekskrecija su šlapimu (GEŠ), sumažėja padidėjusios gliukozės koncentracijos kraujyje pacientams sergantiems nuo insulino nepriklausomo mechanizmo II tipo diabetu. Dėl *SGLT2* slopinimo padidėjus GEŠ, kartu pasireiškia osmosinė diurezė, o dėl diurezinio poveikio mažėja sistolinis kraujospūdis. Dėl GEŠ padidėjimo netenkama kloridų ir todėl mažėja kūno masė, kaip parodė tyrimai su pacientais, sergančiais II tipo diabetu.

Kanagliflozino poveikis, dėl kurio padidėja GEŠ, tiesiogiai mažina gliukozės koncentracijas plazmoje nepriklausomai nuo insulino. Klinikinių kanagliflozino tyrimų metu buvo stebėtas homeostazės modelio beta ląstelių funkcijos įvertinimo (*HOMA beta-cell*) pagerėjimas ir beta ląstelių atsako į insuliną pagerėjimas, taikant mišrią provokaciją maistu.

III fazės tyrimų duomenimis, 300 mg kanagliflozino dozės pavartojimas prieš maistą labiau sumažino gliukozės koncentracijos kitimus po valgio nei stebėta vartojant 100 mg dozę. Tokį poveikį vartojant 300 mg kanagliflozino dozę gali lemti (iš dalies) lokalus žarnų *SGLT1* (svarbus gliukozės nešiklis žarnose) slopinimas, susijęs su laikinai padidėjusia kanagliflozino koncentracija žarnų spindyje prieš vaistiniam preparatui absorbuojantis (kanagliflozinas yra mažos potencijos nešiklio



*SGLT1* inhibitorius). Tyrimai rodo, kad vartojant kanaglifloziną, gliukozės malabsorbcija nepasireiškia.

Blokuodamas nuo nešiklio *SGLT2* priklausomą gliukozės ir natrio reabsorbciją ir kartu padidindamas tubuloglomerulinį grįžtamąjį ryšį, susijusį su intraglomerulinio spaudimo ir hiperfiltracijos ikiklinikiniuose diabeto modeliuose ir klinikiniuose tyrimuose sumažėjimu, kanagliflozinas padidina natrio patekimą į distalinius kanalėlius.

### Farmakodinaminis poveikis

Pavartojus vienkartinę arba vartojant kartotines kanagliflozino dozes per burną pacientams, kurie serga II tipo diabetu, buvo stebėtas nuo dozės priklausomas  $RT_G$  sumažėjimas ir GEŠ padidėjimas. Esant pradiniam maždaug 13 mmol/l  $RT_G$  rodmeniui, didžiausias vidutinio 24 valandų  $RT_G$  slopinimas buvo stebėtas, vartojant 300 mg paros dozę (iki maždaug 4 mmol/l-5 mmol/l) II tipo diabetu sergantiems pacientams I fazės tyrimų metu, tai rodo mažą gydymo sukeltos hipoglikemijos riziką.  $RT_G$  sumažėjimas sukėlė GEŠ padidėjimą II tipo diabetu sergantiems tiriamiesiems, gydytiems arba 100 mg, arba 300 mg kanagliflozino doze (kitimo sritis nuo 77 g per parą iki 119 g per parą) visuose I fazės tyrimuose. Stebėtas GEŠ reiškia, kad per parą netenkama nuo 308 kilokalorijų iki 476 kilokalorijų.  $RT_G$  sumažėjimas ir GEŠ padidėjimas II tipo diabetu sergantiems pacientams išsilaiškė per 26 savaičių dozavimo laikotarpį. Buvo stebėtas vidutinis paros šlapimo kiekio padidėjimas (dažniausiai < 400 ml-500 ml), kuris sumažėjo per keletą dozavimo parų. Kanagliflozinas laikinai padidino šlapimo rūgšties ekskreciją (padidėjo 19 %, palyginti su pradine, pirmąją dieną ir sumažėjo iki 6 % antrąją bei 1 % tryliktąją parą). Tai buvo susiję su ilgalaikiu šlapimo rūgšties koncentracijos serume sumažėjimu maždaug 20 %.

Vienkartinės dozės tyrimo su II tipo diabetu sergančiais pacientais duomenimis, gydymas 300 mg doze prieš mišrų maistą ilgino gliukozės absorbciją iš žarnų ir mažino gliukozės koncentracijas po valgio abiem (su inkstais susijusiu ir nesusijusiu) mechanizmais.

### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Glikemijos kontrolės pagerinimas ir sergamumo bei mirtingumo nuo širdies ir kraujagyslių bei inkstų ligų sumažėjimas yra neatskiriama 2 tipo cukrinio diabeto gydymo dalis.

#### *Glikeminis veiksmingumas ir saugumas*

Iš viso 10501 pacientas, sergantis II tipo diabetu, dalyvavo dešimtyje dvigubai koduotuose kontroliuojamuosiuose klinikinio veiksmingumo ir saugumo tyrimuose, kurie buvo atlikti, siekiant įvertinti Invokana poveikį glikemijos kontrolei. Pacientų pasiskirstymas pagal rasę buvo: 72 % baltųjų rasės, 16 % azijiečių, 5 % juodaodžių ir 8 % kitų grupių. 17 % pacientų buvo Lotynų Amerikos kilmės. 58 % pacientų buvo vyrai. Pacientai buvo vidutiniškai 59,5 metų (kitimo sritis nuo 21 metų iki 96 metų), tarp jų 3135 pacientai buvo 65 metų ar vyresni ir 513 pacientų buvo 75 metų ar vyresni. 58 % pacientų kūno masės indeksas (KMI) buvo  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Klinikinio vystymo programos duomenimis, buvo tirti 1 085 pacientai, kurių pradinis aGFG buvo nuo 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> iki < 60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>.

#### Placebu kontroliuojamieji tyrimai

Kanagliflozinas buvo tirtas skiriant monoterapiją, gydymą dviem vaistiniais preparatais kartu su metforminu, gydymą dviem vaistiniais preparatais kartu su sulfonilurėjos dariniu, gydymą trimis vaistiniais preparatais kartu su metforminu ir sulfonilurėjos dariniu, gydymą trimis vaistiniais preparatais kartu su metforminu ir pioglitazonu bei papildomą gydymą kartu su insulinu (4 lentelė). Apskritai kanagliflozinas sukėlė kliniškai ir statistiškai reikšmingą ( $p < 0,001$ ) poveikį, palyginti su placebo, atsižvelgiant į glikemijos kontrolę, įskaitant HbA<sub>1c</sub>, procentinę dalį pacientų, kurie pasiekė HbA<sub>1c</sub> < 7 %, gliukozės koncentracijos plazmoje pokyčius nuo pradinės gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgus (GKN) iki gliukozės koncentracijos plazmoje, praėjus 2 valandoms po pavalgymo (GKP). Be to, buvo pastebėtas kūno masės ir sistolinio kraujospūdžio sumažėjimas, palyginti su placebo.

Be to, kanagliflozinas buvo tirtas pacientams, kuriems reikalinga papildoma glikemijos kontrolė ir kurių aGFG buvo tinkamas bei jie toleravo 100 mg kanagliflozino dozes, skiriant gydymą trimis vaistiniais preparatais su metformino bei sitagliptino deriniu ir dozuojant pagal titravimo režimą, skiriant pradinę 100 mg dozę ir titruojant iki 300 mg jau 6 savaitę (4 lentelė). Kanagliflozinas, skiriamas titravimo režimu, sukėlė kliniškai ir statistiškai reikšmingą ( $p < 0,001$ ) poveikį, palyginti su placebo, atsižvelgiant į glikemijos kontrolę, įskaitant HbA<sub>1c</sub> ir gliukozės koncentracijos plazmoje pokyčius nuo pradinės gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius (GKN), ir statistiškai reikšmingai ( $p < 0,01$ ) padidėjo procentinė HbA<sub>1c</sub> < 7 % pasiekusių pacientų dalis. Taip pat lyginant su placebo buvo pastebėtas kūno masės ir sistolinio kraujo spaudimo sumažėjimas.

**4 lentelė: Placebu kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų veiksmingumo duomenys<sup>a</sup>**

<b>Monoterapija (26 savaitės)</b>			
	<b>Kanagliflozinas</b>		<b>Placebas (n = 192)</b>
	<b>100 mg (n = 195)</b>	<b>300 mg (n = 197)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Pradinis (vidurkis)	8,06	8,01	7,97
Pokytis, palyginti su pradiniu (koreguotas vidurkis)	-0,77	-1,03	0,14
Skirtumas, palyginti su placebo (koreguotas vidurkis) (95 % PI)	-0,91 <sup>b</sup> (-1,09; -0,73)	-1,16 <sup>b</sup> (-1,34; -0,98)	N/D <sup>c</sup>
<b>Pacientai (%), kurie pasiekė HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	44,5 <sup>b</sup>	62,4 <sup>b</sup>	20,6
<b>Kūno masė</b>			
Pradinė (vidurkis) kg	85,9	86,9	87,5
Procentinis pokytis, palyginti su pradine (koreguotas vidurkis)	-2,8	-3,9	-0,6
Skirtumas, palyginti su placebo (koreguotas vidurkis) (95 % PI)	-2,2 <sup>b</sup> (-2,9; -1,6)	-3,3 <sup>b</sup> (-4,0; -2,6)	N/D <sup>c</sup>
<b>Gydymas dviem vaistiniais preparatais kartu su metforminu (26 savaitės)</b>			
	<b>Kanagliflozinas + metforminas</b>		<b>Placebas + metforminas (n = 183)</b>
	<b>100 mg (n = 368)</b>	<b>300 mg (n = 367)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Pradinis (vidurkis)	7,94	7,95	7,96
Pokytis, palyginti su pradiniu (koreguotas vidurkis)	-0,79	-0,94	-0,17
Skirtumas, palyginti su placebo (koreguotas vidurkis) (95 % PI)	-0,62 <sup>b</sup> (-0,76; -0,48)	-0,77 <sup>b</sup> (-0,91; -0,64)	N/D <sup>c</sup>
<b>Pacientai (%), kurie pasiekė HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	45,5 <sup>b</sup>	57,8 <sup>b</sup>	29,8
<b>Kūno masė</b>			
Pradinė (vidurkis) kg	88,7	85,4	86,7
Procentinis pokytis, palyginti su pradine (koreguotas vidurkis)	-3,7	-4,2	-1,2
Skirtumas, palyginti su placebo (koreguotas vidurkis) (95 % PI)	-2,5 <sup>b</sup> (-3,1; -1,9)	-2,9 <sup>b</sup> (-3,5; -2,3)	N/D <sup>c</sup>
<b>Gydymas trimis vaistiniais preparatais kartu su metforminu ir sulfonilurėjos dariniu (26 savaitės)</b>			
	<b>Kanagliflozinas + metforminas ir sulfonilurėjos darinys</b>		<b>Placebas + metforminas ir sulfonilurėjos darinys (n = 156)</b>
	<b>100 mg (n = 157)</b>	<b>300 mg (n = 156)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			

Pradinis (vidurkis)	8,13	8,13	8,12
Pokytis, palyginti su pradiniu (koreguotas vidurkis)	-0,85	-1,06	-0,13
Skirtumas, palyginti su placebo (koreguotas vidurkis) (95 % PI)	-0,71 <sup>b</sup> (-0,90;-0,52)	-0,92 <sup>b</sup> (-1,11;-0,73)	N/D <sup>c</sup>
<b>Pacientai (%), kurie pasiekė HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	43,2 <sup>b</sup>	56,6 <sup>b</sup>	18,0
<b>Kūno masė</b>			
Pradinė (vidurkis) kg	93,5	93,5	90,8
Procentinis pokytis, palyginti su pradine (koreguotas vidurkis)	-2,1	-2,6	-0,7
Skirtumas, palyginti su placebo (koreguotas vidurkis) (95 % PI)	-1,4 <sup>b</sup> (-2,1;-0,7)	-2,0 <sup>b</sup> (-2,7;-1,3)	N/D <sup>c</sup>
<b>Papildomas gydymas kartu su insulinu<sup>d</sup> (18 savaitių)</b>			
	<b>Kanagliflozinas + insulinas</b>		<b>Placebas + insulinas (n = 565)</b>
	<b>100 mg (n = 566)</b>	<b>300 mg (n = 587)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Pradinis (vidurkis)	8,33	8,27	8,20
Pokytis, palyginti su pradiniu (koreguotas vidurkis)	-0,63	-0,72	0,01
Skirtumas, palyginti su placebo (koreguotas vidurkis) (95 % PI)	-0,65 <sup>b</sup> (-0,73; -0,56)	-0,73 <sup>b</sup> (-0,82; -0,65)	N/D <sup>c</sup>
<b>Pacientai (%), kurie pasiekė HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	19,8 <sup>b</sup>	24,7 <sup>b</sup>	7,7
<b>Kūno masė</b>			
Pradinė (vidurkis) kg	96,9	96,7	97,7
Procentinis pokytis, palyginti su pradine (koreguotas vidurkis)	-1,8	-2,3	0,1
Skirtumas, palyginti su placebo (koreguotas vidurkis) (97,5 % PI)	-1,9 <sup>b</sup> (-2,2; -1,5)	-2,4 <sup>b</sup> (-2,8; -2,0)	N/D <sup>c</sup>
<b>Gydymas trimis vaistiniais preparatais kartu su metforminu ir sitagliptino deriniu<sup>e</sup> (26 savaitės)</b>			
	<b>Kanagliflozinas + metformino ir sitagliptino derinys<sup>g</sup> (N = 107)</b>		<b>Placebas + metformino ir sitagliptino derinys (N = 106)</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Pradinis (vidurkis)	8,53	8,38	
Pokytis, palyginti su pradiniu (koreguotas vidurkis)	-0,91	-0,01	
Skirtumas, palyginti su placebo (koreguotas vidurkis) (95 % PI)	-0,89 <sup>b</sup> (-1,19; -0,59)		
<b>Pacientai (%), kurie pasiekė HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	32 <sup>f</sup>	12	
<b>Gliukozės kiekis plazmoje nevalgius (mg/dl)</b>			
Pradinis (vidurkis)	186	180	
Pokytis, palyginti su pradiniu (koreguotas vidurkis)	-30	-3	
Skirtumas, palyginti su placebo (koreguotas vidurkis) (95 % PI)	-27 <sup>b</sup> (-40; -14)		
<b>Kūno masė</b>			
Pradinė (vidurkis) kg	93,8	89,9	
Procentinis pokytis, palyginti su pradine (koreguotas vidurkis)	-3,4	-1,6	

Skirtumas, palyginti su placebo (koreguotas vidurkis) (95 % PI)	-1,8 <sup>b</sup> (-2,7; -0,9)	
---	-----------------------------------	--

<sup>a</sup> Bent vienas numatytų gydyti pacientų populiacijos stebėjimas tyrimo metu prieš skiriant neatidėliotiną glikemijos gydymą.

<sup>b</sup>  $p < 0,001$ , palyginti su placebo.

<sup>c</sup> Nėra duomenų.

<sup>d</sup> Kanagliflozinas skirtas papildomai kartu su insulinu (kartu skiriant arba neskiriant kitų gliukozės koncentraciją kraujyje mažinančių vaistinių preparatų).

<sup>e</sup> Nuo 100 mg kanagliflozino titruojama iki 300 mg.

<sup>f</sup>  $p < 0,01$  lyginant su placebo.

<sup>g</sup> 90,7 % tiriamųjų kanagliflozino grupėje dozė buvo titruojama iki 300 mg.

Be pirmiau nurodytų tyrimų, glikeminis veiksmingumas, stebėtas 18 savaičių trukmės gydymo dviem vaistiniais preparatais kartu su sulfonilurėjos dariniu tyrimo dalyje ir 26 savaičių trukmės gydymo trimis vaistiniais preparatais kartu su metforminu ir pioglitazonu tyrimo metu, dažniausiai buvo panašus į stebėtą kituose tyrimuose.

### Aktyviai kontroliuojamieji tyrimai

Gydymas kanaglifloziniu buvo palygintas su glimepiridu, skiriant gydymą dviem vaistiniais preparatais kartu su metforminu, ir palygintas su sitagliptinu, skiriant gydymą trimis vaistiniais preparatais kartu su metforminu ir sulfonilurėjos dariniu (5 lentelė). Skiriant gydymą dviem vaistiniais preparatais kartu su metforminu, 100 mg kanagliflozinas panašiai sumažino HbA<sub>1c</sub> nuo pradinio rodmens, o 300 mg daugiau sumažino ( $p < 0,05$ ) HbA<sub>1c</sub>, palyginti su glimepiridu, taigi įrodyta, kad yra ne blogesnis vaistinis preparatas. Mažesnei daliai pacientų, gydytų 100 mg kanaglifloziniu (5,6 %) ir 300 mg kanaglifloziniu (4,9 %), pasireiškė bent vienas hipoglikemijos epizodas / atvejis per 52 savaičių gydymo laikotarpį, palyginti su grupe, kurioje buvo gydyta glimepiridu (34,2 %). Tyrimo, kurio metu buvo palygintas gydymas 300 mg kanaglifloziniu su gydymu 100 mg sitagliptinu doze, skiriant gydymą trimis vaistiniais preparatais kartu su metforminu ir sulfonilurėjos dariniu, duomenimis, įrodyta, kad kanagliflozinas yra ne blogesnis vaistinis preparatas ( $p < 0,05$ ) ir geriau ( $p < 0,05$ ) sumažina HbA<sub>1c</sub>, palyginti su sitagliptinu. Hipoglikemijos epizodo / atvejo dažnis vartojant 300 mg kanagliflozino ir 100 mg sitagliptino dozę buvo atitinkamai 40,7 % ir 43,2 %. Be to, buvo stebėtas reikšmingas kūno masės pagerėjimas ir sistolinio kraujospūdžio sumažėjimas, palyginti ir su glimepiridu, ir su sitagliptinu.

### **5 lentelė: Aktyviai kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų veiksmingumo duomenys<sup>a</sup>**

<b>Palyginti su glimepiridu, skiriant gydymą dviem vaistiniais preparatais kartu su metforminu (52 savaitės)</b>			
	<b>Kanagliflozinas + metforminas</b>		<b>Glimepiridas (titruotas) + metforminas (n = 482)</b>
	<b>100 mg (n = 483)</b>	<b>300 mg (n = 485)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Pradinis (vidurkis)	7,78	7,79	7,83
Pokytis, palyginti su pradiniu (koreguotas vidurkis)	-0,82	-0,93	-0,81
Skirtumas, palyginti su glimepiridu (koreguotas vidurkis) (95 % PI)	-0,01 <sup>b</sup> (-0,11; 0,09)	-0,12 <sup>b</sup> (-0,22; -0,02)	N/D <sup>c</sup>
<b>Pacientai (%), kurie pasiekė HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	53,6	60,1	55,8
<b>Kūno masė</b>			
Pradinė (vidurkis) kg	86,8	86,6	86,6
Procentinis pokytis, palyginti su pradine (koreguotas vidurkis)	-4,2	-4,7	1,0
Skirtumas, palyginti su glimepiridu (koreguotas vidurkis) (95 % PI)	-5,2 <sup>b</sup> (-5,7; -4,7)	-5,7 <sup>b</sup> (-6,2; -5,1)	N/D <sup>c</sup>

<b>Palyginti su sitagliptinu, skiriant gydymą trimis vaistiniais preparatais kartu su metforminu ir sulfonilurėjos dariniu (52 savaitės)</b>		
	<b>300 mg kanagliflozino + metforminas ir sulfonilurėjos darinys (n = 377)</b>	<b>100 mg sitagliptino + metforminas ir sulfonilurėjos darinys (n = 378)</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Pradinis (vidurkis)	8,12	8,13
Pokytis, palyginti su pradiniu (koreguotas vidurkis)	-1,03	-0,66
Skirtumas, palyginti su sitagliptinu (koreguotas vidurkis) (95 % PI)	-0,37 <sup>b</sup> (-0,50; -0,25)	N/D <sup>c</sup>
<b>Pacientai (%), kurie pasiekė HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	47,6	35,3
<b>Kūno masė</b>		
Pradinė (vidurkis) kg	87,6	89,6
Procentinis pokytis, palyginti su pradine (koreguotas vidurkis)	-2,5	0,3
Skirtumas, palyginti su sitagliptinu (koreguotas vidurkis) (95 % PI)	-2,8 <sup>d</sup> (-3,3; -2,2)	N/D <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Bent vienas numatytų gydyti pacientų populiacijos stebėjimas tyrimo metu prieš skiriant neatidėliotiną glikemijos gydymą.

<sup>b</sup> p < 0,05.

<sup>c</sup> Nėra duomenų.

<sup>d</sup> p < 0,001.

#### Kanagliflozino skyrimas pradedant gydymą derinyje su metforminu

Kanagliflozinas buvo įvertintas derinyje su metforminu, pradedant kombinuotą gydymą pacientams, sergantiems 2 tipo diabetu, kuriems dieta ir mankšta nepaveda. 100 mg kanagliflozino ir 300 mg kanagliflozino derinyje su metforminu XR lėmė statistiškai reikšmingai didesnę HbA<sub>1c</sub> pagerėjimą, lyginant su atitinkamomis vien kanagliflozino dozėmis (100 mg ir 300 mg) ar vien metformino XR dozėmis (6 lentelė).

**6 lentelė: 26 savaičių aktyviai kontroliuojamo klinikinio kanagliflozino, skiriamo pradedant gydymą derinyje su metforminu, tyrimo rezultatai\***

<b>Veiksmingumo parametras</b>	<b>Metforminas XR (N = 237)</b>	<b>Kanagliflozinas 100 mg (N = 237)</b>	<b>Kanagliflozinas 300 mg (N = 238)</b>	<b>Kanagliflozinas 100 mg + metforminas XR (N = 237)</b>	<b>Kanagliflozinas 300 mg + metforminas XR (N = 237)</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>					
Pradinis (vidurkis)	8,81	8,78	8,77	8,83	8,90
Pokytis, lyginant su pradiniu (koreguotas vidurkis)	-1,30	-1,37	-1,42	-1,77	-1,78
Skirtumas nuo 100 mg kanagliflozino (koreguotas vidurkis) (95 % PI) †				-0,40‡ (-0,59, -0,21)	

Skirtumas nuo 300 mg kanagliflozino (koreguotas vidurkis) (95 % PI) †					-0,36‡ (-0,56, -0,17)
Skirtumas nuo metformino XR (koreguotas vidurkis) (95 % PI) †		-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>Pacientų, pasiekusių HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %, procentas</b>	43	39	43	50 <sup>§§</sup>	57 <sup>§§</sup>
<b>Kūno masė</b>					
Pradinė (vidurkis) kg	92,1	90,3	93,0	88,3	91,5
Procentinis pokytis, palyginti su pradine (koreguotas vidurkis)	-2,1	-3,0	-3,9	-3,5	-4,2
Skirtumas nuo metformino XR (koreguotas vidurkis) (95 % PI) †		-0,9 <sup>§§</sup> (-1,6, -0,2)	-1,8 <sup>§</sup> (-2,6, -1,1)	-1,4 <sup>‡</sup> (-2,1, -0,6)	-2,1 <sup>‡</sup> (-2,9, -1,4)

\* Ketintų gydyti populiacija

† Mažiausių kvadratų reikšmė, koreguota pagal kintamuosius, įskaitant pradinę vertę ir paskirstymo veiksnius

‡ Koreguotas p = 0,001

§ Koreguotas p < 0,01

§§ Koreguotas p < 0,05

### Ypatingos populiacijos

Atlikti trys tyrimai su ypatingų populiacijų pacientais (senyvais pacientais, pacientais, kurių aGFG yra nuo 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> iki < 50 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, ir pacientais, kuriems yra didelė rizika arba serga kardiovaskuline liga), kurių metu kanagliflozinas buvo paskirtas papildomai pacientams, kuriems jau buvo taikomas pastovus diabeto gydymas (dieta, monoterapija arba kombinuotas gydymas).

### *Senyviems pacientams*

Iš viso 714 pacientų nuo 55 ar daugiau metų, ne vyresnių kaip 80 metų (227 pacientai buvo nuo 65 metų iki mažiau kaip 75 metų ir 46 pacientai buvo nuo 75 metų iki 80 arba mažiau metų), kuriems skiriamas diabeto gydymas (gliukozės koncentraciją kraujyje mažinantys vaistiniai preparatai ir (arba) dieta ir fiziniai pratimai) glikemiją kontroliavo netinkamai, 26 savaites dalyvavo dvigubai koduotame placebo kontroliuojamame tyrime. Vartojant 100 mg ir 300 mg dozes, buvo stebėti statistiškai reikšmingi (p < 0,001) atitinkamai -0,57 % ir -0,70 % pokyčiai nuo pradinio HbA<sub>1c</sub>, palyginti su placebo (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

*Pacientai, kurių aGFG yra < 60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>*

Bendros pacientų (n = 721), kurių pradinis aGFG buvo nuo 45 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> iki < 60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, analizės duomenimis, kanagliflozinas sukėlė kliniškai reikšmingą HbA<sub>1c</sub> sumažėjimą, palyginti su placebo: -0,47 %, vartojant 100 mg kanagliflozino, ir -0,52 %, vartojant 300 mg kanagliflozino. Pacientams, kurių pradinis aGFG buvo nuo 45 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> iki < 60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, gydytiems 100 mg ir 300 mg kanagliflozino, pasireiškė atitinkamai -1,8 % ir -2,0 % procentinio kūno masės pokyčio vidurkio pagerėjimas, palyginti su placebo.

Bendros pacientų (N = 348), kurių pradinis aGFG < 45 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, analizės duomenimis, kanagliflozinas, lyginant su placebo, sukėlė nedidelį HbA<sub>1c</sub> sumažėjimą, kuris buvo -0,23 % skiriant 100 mg kanagliflozino ir -0,39 %, skiriant 300 mg kanagliflozino.

Dauguma pacientų, kurių pradinis aGFG buvo < 60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, vartojo insuliną ir (arba) sulfonilurėjos darinį. Kaip ir numatytas hipoglikemijos padidėjimas papildomai vartojant vaistinius preparatus, kurie nėra susiję su hipoglikemija, kartu su insulinu ir (arba) sulfonilurėjos dariniu, buvo stebėtas hipoglikemijos epizodų / atvejų padaugėjimas, kai kanagliflozinas buvo skirtas vartoti papildomai kartu su insulinu ir (arba) sulfonilurėjos dariniu (žr. 4.8 skyrių).

#### Gliukozės koncentracija plazmoje nevalgius

Keturių placebo kontroliuojamųjų tyrimų duomenimis, gydymas kanagliflozino, skiriant monoterapiją arba papildomą gydymą su vienu ar dviem geriamaisiais gliukozės koncentraciją kraujyje mažinančiais vaistinėmis preparatais, sukėlė vidutinį atitinkamai nuo -1,2 mmol/l iki -1,9 mmol/l GPN pokytį nuo pradinio, palyginti su placebo, vartojant 100 mg kanagliflozino, ir nuo -1,9 mmol/l iki -2,4 mmol/l, vartojant 300 mg kanagliflozino. Toks sumažėjimas buvo stebėtas visą gydymo laikotarpį ir buvo beveik didžiausias po pirmosios gydymo dienos.

#### Gliukozės koncentracija plazmoje po pavalgymo

Naudojant mišraus maisto provokaciją, gydymas kanagliflozino, skiriant monoterapiją arba papildomą gydymą su vienu ar dviem geriamaisiais gliukozės koncentraciją kraujyje mažinančiais vaistinėmis preparatais, palyginti su placebo, gliukozės koncentracijas (GKPP) po pavalgymo nuo pradinės sumažino atitinkamai nuo -1,5 mmol/l iki -2,7 mmol/l, vartojant 100 mg kanagliflozino, ir nuo -2,1 mmol/l iki -3,5 mmol/l, vartojant 300 mg, dėl gliukozės koncentracijos prieš valgį sumažėjimo ir mažesnių gliukozės koncentracijos kitimų po pavalgymo.

#### Kūno svoris

100 mg ir 300 mg kanagliflozino, skiriant monoterapiją ir gydymą dviem ar trimis vaistinėmis preparatais, sukėlė statistiškai reikšmingą procentinės kūno masės dalies sumažėjimą 26-ą savaitę, palyginti su placebo. Dviejų 52 savaičių trukmės aktyviai kontroliuojamųjų tyrimų, kuriais buvo palygintas gydymas kanagliflozino su gydymu glimepiridu ir sitagliptinu, duomenimis, ilgalaikis ir statistiškai reikšmingas procentinės kūno masės dalies vidutinis sumažėjimas, vartojant kanaglifloziną papildomam gydymui kartu su metforminu, buvo atitinkamai -4,2 % ir -4,7 %, vartojant 100 mg ir 300 mg kanaglifloziną, palyginti su glimepirido ir metformino (1,0 %) deriniu, bei -2,5 %, vartojant 300 mg kanaglifloziną kartu su metforminu ir sulfonilurėjos dariniu, palyginti su sitagliptinu, vartojamam kartu su metforminu ir sulfonilurėjos dariniu (0,3 %).

Pacientų (n = 208), dalyvavusių aktyviai kontroliuojamajame gydymo dviem vaistinėmis preparatais kartu su metforminu tyrime, kuriems buvo atlikti kūno sudėties įvertinimo kaulų densiometrijos (angl., *Dual-energy X-ray absorptiometry [DXA]*) ir pilvo kompiuterinės tomografijos (KT) skenavimo tyrimai, pogrupo duomenys parodė, kad maždaug du trečdaliai vartojant kanaglifloziną netektos kūno masės yra susiję su riebalų masės sumažėjimu, panašia apimtimi sumažėjant visceraliniam ir pilvo poodiniam riebaliniam sluoksniui. Du šimtai vienuolika (211) pacientų iš senyvų pacientų klinikinio tyrimo dalyvavo kūno sudėties tyrimo dalyje, kurios metu buvo atlikta *DXA* kūno sudėties analizė. Ši analizė parodė, kad maždaug du trečdaliai vartojant kanagliflozino netektos kūno masės yra susiję su

riebalų masės sumažėjimu, palyginti su placebo. Reikšmingų kaulų tankio pokyčių šlaunikaulio gumburo ar kaklelio srityse nebuvo.

### Kraujospūdis

Placebu kontroliuojamų tyrimų metu gydymas 100 mg ir 300 mg kanagliflozino lėmė vidutinį sistolinio kraujospūdžio sumažėjimą, atitinkamai, -3,9 mmHg ir -5,3 mmHg, lyginant su placebo (-0,1 mmHg), ir mažesnę poveikį diastoliniam kraujospūdžiui, kai vidutinis pokytis, vartojant 100 mg ir 300 mg kanagliflozino, atitinkamai, buvo -2,1 mmHg ir -2,5 mmHg, lyginant su placebo (-0,3 mmHg). Pastebimų pokyčių širdies ritmui nebuvo.

### Pacientai, kurių pradinis HbA<sub>1c</sub> > 10 % iki ≤ 12 %

Papildomame tyrime dalyvavo pacientai, kurių pradinis HbA<sub>1c</sub> > 10 % iki ≤ 12 %, vartojant kanaglifloziną kaip monoterapiją, lėmė HbA<sub>1c</sub> (ne placebo koreguojama) sumažėjimą nuo pradinio -2,13 % ir -2,56 %, vartojant, atitinkamai, 100 mg ir 300 mg kanagliflozino.

### Širdies ir kraujagyslių ligų baigtys CANVAS programoje

Kanagliflozino poveikis širdies ir kraujagyslių reiškiniams suaugusiesiems, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu, kuriems nustatyta širdies ir kraujagyslių (ŠK) liga ar kuriems yra ŠKL rizika (du ar daugiau ŠK rizikos veiksnių), buvo įvertinti CANVAS programoje (CANVAS ir CANVAS-R tyrimo integruota analizė). Šie tyrimai buvo daugiacentriai daugiataučiai atsitiktinių imčių dvigubai koduoti paralelinių grupių, su panašiais įtraukimo bei atmetimo kriterijais bei pacientų populiacijomis. CANVAS programoje palyginta svarbių nepageidaujimų širdies ir kraujagyslių reiškinių (SNŠKR) pasireiškimo rizika, apibrėžta, kaip mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų, nemirtino miokardo infarkto ir nemirtino insulto sudėtinė dalis, lyginant kanagliflozino ir placebo pridėjimą prie jau taikomo standartinio diabeto ir aterosklerozinės širdies ligos gydymo.

CANVAS tyrime tiriamieji atsitiktinai santykiu 1:1:1 buvo paskirti vartoti 100 mg kanagliflozino, 300 mg kanagliflozino arba atitinkantį placebo. CANVAS-R tyrime tiriamieji atsitiktinai santykiu 1:1 buvo paskirti vartoti 100 mg kanagliflozino arba atitinkantį placebo, ir po 13 savaičių leidžiamas titravimas iki 300 mg (remiantis tolerancija ir glikeminiu poreikiu). Gali reikėti koreguoti kartu vartojamus vaistinius preparatus nuo diabeto ir gydymą nuo aterosklerozės, atsižvelgiant į standartinę šių ligų priežiūrą.

Iš viso buvo gydyti 10 134 pacientai (4 327 CANVAS tyrime ir 5 807 CANVAS-R tyrime; iš viso 4 344 buvo atsitiktinai paskirti vartoti placebo ir 5 790 – kanaglifloziną) ir gydymas buvo tęsiamas vidutiniškai 149 savaites (223 savaites CANVAS tyrime ir 94 savaites CANVAS-R tyrime). Tyrimų metu gyvybinės funkcijos buvo įvertintos 99,6 % tiriamųjų. Vidutinis amžius buvo 63 metai ir 64 % buvo vyrai. Šešiasdešimt šešioms procentams tiriamųjų buvo nustatytos širdies ir kraujagyslių ligos, 56 % buvo koronarinė širdies liga, 19 % smegenų kraujagyslių liga ir 21 % periferinių kraujagyslių liga, 14 % buvo širdies nepakankamumas.

Pradinis vidutinis HbA<sub>1c</sub> buvo 8,2 % ir vidutinė diabeto trukmė buvo 13,5 metų.

Įtraukimo į tyrimą metu pacientų aGFG turėjo būti > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Pradinė inkstų funkcija buvo normali ar silpnai sutrikusi 80 % pacientų ir vidutiniškai sutrikusi 20 % pacientų (vidutinis aGFG 77 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>). Pradžioje pacientai buvo gydyti vienu ar daugiau vaistinių preparatų nuo diabeto, įskaitant metforminą (77 %), insuliną (50 %) ir sulfonilurėją (43 %).

Svarbiausia vertinamoji baigtis CANVAS programoje buvo pirmasis SNŠKR pasireiškimas. Antrinė vertinamoji baigtis nuosekliai tikrinant sąlyginę hipotezę buvo mirštamumas nuo visų priežasčių ir mirtingumas dėl širdies ir kraujagyslių sistemos ligų.

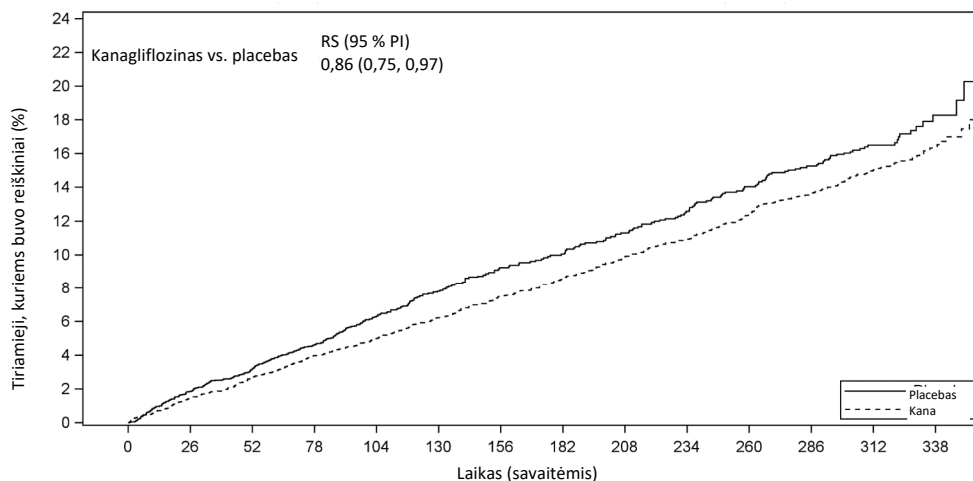
Pacientams jungtinėse kanagliflozino grupėse (jungtinė 100 mg kanagliflozino, 300 mg kanagliflozino ir nuo 100 mg iki 300 mg titruoto kanagliflozino analizė) SNŠKR dažnis buvo mažesnis lyginant su



placebu: 2,69 versus 3,15 pacientų per 100 paciento metų (jungtinės analizės RS: 0,86; 95 % PI [0,75, 0,97]).

Remiantis *Kaplan-Meier* pirmojo SNŠKR pasireiškimo diagrama, pateikta žemiau, SNŠKR sumažėjimas kanagliflozino grupėje buvo pastebėtas jau 26 savaitę ir išlaikytas viso tyrimo metu (žr. 1 pav.).

**1 pav.: Laikas iki pirmojo SNŠKR pasireiškimo**



Tiriamieji	0	26	52	78	104	130	156	182	208	234	260	286	312	338
Placebas	4347	4239	4153	4061	2942	1626	1240	1217	1187	1156	1120	1095	789	216
Kanagliflozinas	5795	5672	5566	5447	4343	2984	2555	2513	2460	2419	2363	2311	1661	448

Buvo 2 011 pacientų, kurių aGFG nuo 30 iki < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. SNŠKR rezultatai nuo 30 iki < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, nuo 30 iki < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ir nuo 45 iki < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pogrupiuose atitiko bendrus rezultatus.

Kiekvienas SNŠKR komponentas įnešė teigiamą indėlį į bendrą sudėtinį rodiklį, kaip parodyta 2 pav. 100 mg ir 300 mg kanagliflozino dozių rezultatai atitiko kombinuotos dozės grupių rezultatus.

**2 pav.: Gydomo poveikis svarbiausiai sudėtinei vertinamajai baigčiai ir jos komponentams**

	Placebas (n=4347) Dalyviai per 100 paciento metų	Kanagliflozinas (n=5795) Dalyviai per 100 paciento metų	Rizikos santykis (95 % PI)
Mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų, nemirtino miokardo infarkto ir nemirtino insulto sudėtinė dalis (laikas iki pirmojo pasireiškimo; numatytų gydyti pacientų analizės rinkinys) <sup>1</sup>	3,15	2,69	0,86 (0,75–0,97)
Mirtis dėl širdies ir kraujagyslių ligų	1,28	1,16	0,87 (0,72–1,06)
Nemirtinas miokardo infarktas	1,16	0,97	0,85 (0,69–1,05)
Nemirtinas insultas	0,84	0,71	0,90 (0,71–1,15)

<sup>1</sup> Pranašumo p reikšmė (dvipusė) = 0,0158.

### Mirštamumas dėl visų priežasčių CANVAS programoje

Kombinuotoje kanagliflozino grupėje mirštamumo dėl visų priežasčių RS lyginant su placebo buvo 0,87; 95 % PI (0,74, 1,01).

### Širdies nepakankamumas, reikalaujantis hospitalizacijos CANVAS programoje

Kanagliflozinas sumažino širdies nepakankamumo, dėl kurio reikia hospitalizuoti, riziką, lyginant su placebo (RS: 0,67; 95 % PI (0,52, 0,87)).

### Inkstų funkcijos vertinamosios baigtys CANVAS programoje

Laikas iki pirmojo nefropatijos įvykio išnagrinėjimo (kreatinino kiekio serume padvigubėjimo, pakeičiamosios inkstų terapijos poreikio ir inkstų mirties), kai RS buvo 0,53 (95 % PI: 0,33, 0,84), vartojant kanagliflozino (0,15 įvykio per 100 paciento metų), lyginant su placebo (0,28 įvykio per 100 paciento metų). Be to, kanagliflozinas sumažino albuminurijos progresavimą 25,8 %, lyginant su placebo 29,2 % (RS: 0,73; 95 % PI: 0,67, 0,79), pacientams, kurių pradinė albuminurija buvo normali arba mikroalbuminurija.

### Inkstų funkcijos baigtys CREDENCE tyrime

100 mg kanagliflozino poveikis 2 tipo cukriniu diabetu ir diabetine inkstų liga (DIL) sergančių suaugusiųjų inkstų funkcijai, kai apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis (aGFG) buvo nuo 30 iki < 90 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> ir albuminurija (nuo > 300 iki 5000 mg/g kreatinino), buvo įvertintas klinikinio kanagliflozino ir inkstų reiškinių diabetu sergantiems pacientams, kuriems nustatyta nefropatija, įvertinimo tyrimo (CREDENCE) (angl. *Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation*) metu. Tai buvo daugiacentris tarptautinis atsitiktinių imčių dvigubai koduotas reiškinio pagrįstas placebo kontroliuojamas paralelinių grupių tyrimas. Tyrimo CREDENCE metu buvo lyginama DIL pasireiškimo, apibrėžiamo kaip sudėtinė galutinės stadijos inkstų liga, padvigubinanti kreatinino koncentraciją kraujo serume, ir mirties dėl inkstų ar širdies ir kraujagyslių ligų rizika vartojant 100 mg kanagliflozino ir placebo kartu su standartiniu DIL gydymu, įskaitant angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius (AKFi) arba angiotenzino receptorių blokatorius (ARB). 300 mg kanagliflozino dozė šiame tyrime tirta nebuvo.

Tyrimo CREDENCE metu tiriamieji buvo atsitiktine tvarka santykiu 1:1 suskirstyti vartoti 100 mg kanagliflozino arba placebo, stratifikuoti pagal aGFG nuo 30 iki <45, nuo 45 iki <60, nuo 60 iki <90 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>. Gydymas 100 mg kanagliflozino pacientams buvo tęsiamas iki dializės pradžios arba inksto transplantacijos.

Buvo gydyti iš viso 4 397 tiriamieji ir gydymas truko vidutiniškai 115 savaičių. Vidutinis amžius buvo 63 metai ir 66 % buvo vyrai.

Vidutinis pradinis HbA<sub>1c</sub> buvo 8,3 %, pradinis vidutinis albumino / kreatinino kiekis šlapime buvo 927 mg/g. Dažniausiai pradžioje vartoti antihiperглиkeminiai vaistiniai preparatai (AHVP) buvo insulinas (65,5 %), biguanidai (57,8 %) ir sulfonilurėjos dariniai (28,8 %). Beveik visi tiriamieji (99,9 %) randomizacijos metu vartojo AKFi arba ARB. Pradžioje maždaug 92 % tiriamųjų buvo taikomas širdies ir kraujagyslių gydymas (neįskaitant AKFi / ARB), maždaug 60 % vartojo kraujo krešėjimą mažinančias medžiagas (įskaitant acetilsalicilo rūgštį) ir 69 % vartojo statinus.

Vidutinis pradinis aGFG buvo 56,2 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> ir maždaug 60 % populiacijos pradinis aGFG buvo < 60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>. Tiriamųjų, kuriems buvo širdies ir kraujagyslių liga, proporcija buvo 50,4 %, o 14,8 % praityje buvo pasireiškęs širdies nepakankamumas.

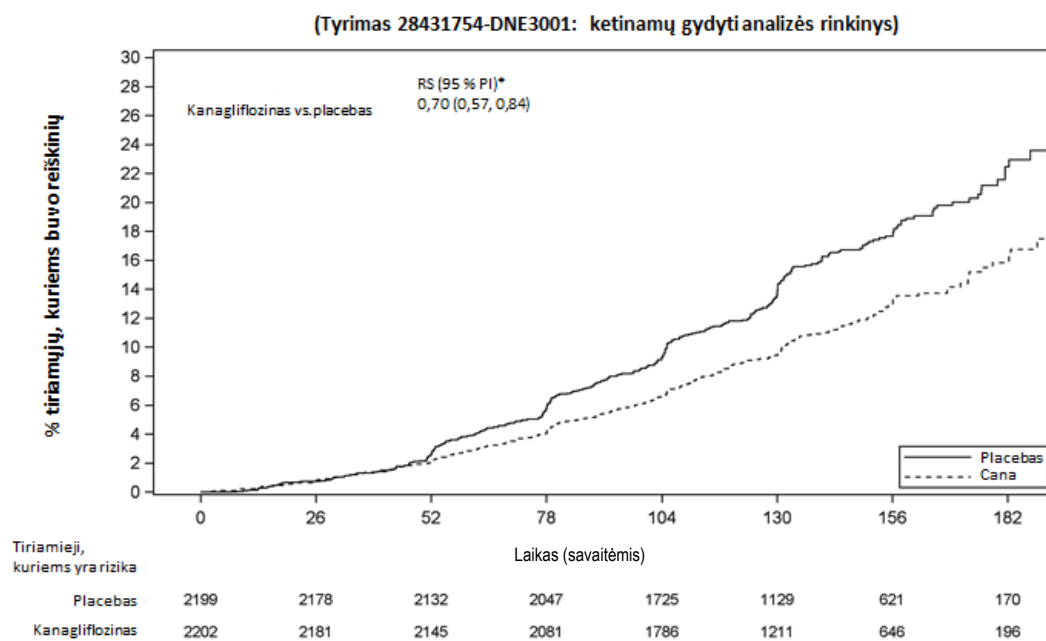
Svarbiausioji sudėtinė vertinamoji tyrimo CREDENCE baigtis buvo pirmasis GSIL pasireiškimas (apibrėžtas kaip aGFG < 15 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, dializės pradžia ar inksto transplantacija), kreatinino serume padvigubėjimas ir mirtis dėl inkstų ar širdies ir kraujagyslių ligos.

100 mg kanagliflozino vartojimas reikšmingai sumažino svarbiausiosios sudėtinės vertinamosios baigties GSIL pirmojo pasireiškimo, kreatinino kiekio kraujo serume padvigubėjimo ir mirties dėl inkstų bei ŠK ligos riziką [p<0,0001; RS: 0,70; 95 % PI: 0,57, 0,84] (žr. 4 pav.). Gydymo poveikis pogrupiuose buvo pastovus, įskaitant visas tris aGFG grupes, tiriamieji sirgo ŠK liga arba šia liga nesirgo.

Remiantis *Kaplan-Meier* pirmojo svarbiausiosios sudėtinės vertinamosios baigties pasireiškimo diagrama, pateikta toliau, gydymo 100 mg kanagliflozino poveikis buvo akivaizdus nuo 52-osios savaitės ir išsilaikė iki tyrimo pabaigos (žr. 3 pav.).

100 mg kanagliflozino reikšmingai sumažino širdies ir kraujagyslių antrinių vertinamųjų baigčių riziką, kaip parodyta 4 pav.

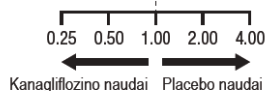
**3 pav.: CREDENCE: laikas iki pirmojo svarbiausiosios sudėtinės vertinamosios baigties pasireiškimo**



\* 95 % PPI (pakartotinis pasikliautinis intervalas) svarbiausiai vertinamajai baigčiai su giminingu I rūšies klaidos rodikliu, kontroliuojamu pasirinktu dvipusiu reikšmingumo lygmeniu 0,05.

**4 pav.: Gydomo poveikis svarbiausiajai sudėtinei vertinamajai baigčiai ir jos komponentams bei antrinėms vertinamosioms baigtims**

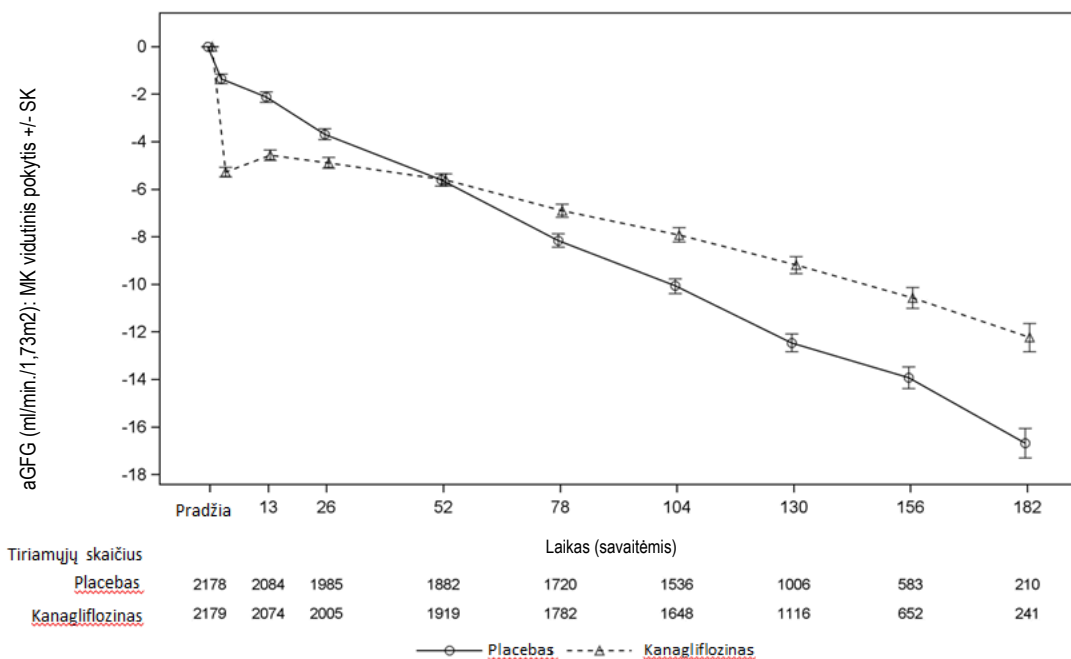
Vertinamoji baigtis	Placebas		Kanagliflozinas		Rizikos santykis (95 % PI)	P reikšmė
	n/N (%)	Reiškinių dažnis per 100 paciento metų	n/N (%)	Reiškinių dažnis per 100 paciento metų		
Svarbiausioji sudėtinė vertinamoji baigtis	340/2199 (15,5)	6,12	245/2202 (11,1)	4,32	0,70 (0,57, 0,84)*	<0,0001
GSIL	165/2199 (7,5)	2,94	116/2202 (5,3)	2,04	0,68 (0,54, 0,86)	0,0015
Serumo kreatinino padvigubėjimas	188/2199 (8,5)	3,38	118/2202 (5,4)	2,07	0,60 (0,48, 0,76)	<0,0001
Mirtis dėl inkstų ligos	5/2199 (0,2)	0,09	2/2202 (0,1)	0,03	-	-
Mirtis dėl ŠK ligos†	140/2199 (6,4)	2,44	110/2202 (5,0)	1,90	0,78 (0,61, 1,00)	NS
Mirties dėl ŠK ligos/HŠL sudėtinis rodiklis	253/2199 (11,5)	4,54	179/2202 (8,1)	3,15	0,69 (0,57, 0,83)	0,0001
Mirties dėl ŠK ligos, nemirtinas MI ir nemirtinas insultas	269/2199 (12,2)	4,87	217/2202 (9,9)	3,87	0,80 (0,67, 0,95)	0,0121
HŠN	141/2199 (6,4)	2,53	89/2202 (4,0)	1,57	0,61 (0,47, 0,80)	0,0003
Serumo kreatinino padvigubėjimo, GSIL ir mirties dėl inkstų ligos sudėtinis rodiklis	224/2199 (10,2)	4,04	153/2202 (6,9)	2,70	0,66 (0,53, 0,81)	<0,0001
Mirtis dėl ŠK ligos†	140/2199 (6,4)	2,44	110/2202 (5,0)	1,90	0,78 (0,61, 1,00)	NS
Mirtis dėl visų priežasčių	201/2199 (9,1)	3,50	168/2202 (7,6)	2,90	0,83 (0,68, 1,02)	NS
Mirties dėl ŠK ligos, nemirtino MI, nemirtino insulto, HŠN ir hospitalizacijos dėl nestabilios krūtinės anginos sudėtinis rodiklis	361/2199 (16,4)	6,69	273/2202 (12,4)	4,94	0,74 (0,63, 0,86)	NS



PI, pasikliautinis intervalas; GSIL, galutinės stadijos inkstų liga; ŠK, širdies ir kraujagyslių; NS, nesvarbus; HŠN, hospitalizacija dėl širdies nepakankamumo; MI, miokardo infarktas.  
 \*95 % PPI (pakartotinis pasikliautinis intervalas) svarbiausiajai vertinamajai baigčiai su giminingu I rūšies klaidos rodikliu, kontroliuojamam pasirinktu dvipusiu reikšmingumo lygmeniu 0,05.  
 Svarbiausiosios ir antrinių vertinamųjų baigčių testavimas buvo atliktas naudojant dvipusį alfa lygmenį atitinkamai 0,022 ir 0,038.  
 †Mirtis dėl ŠK ligos buvo pateikta kaip svarbiausiosios sudėtinės vertinamosios baigties dalis ir kaip antrinė vertinamoji baigtis, kuriai buvo atliktas formalus hipotezės tikrinimas.

Kaip parodyta 5 paveiksle, placebo gydytiems pacientams aGFG laikui bėgant laipsniškai mažėjo. Kai tuo tarpu kanagliflozino grupėje smarkus sumažėjimas buvo 3-ąją savaitę, o po to laikui bėgant mažėjo silpnai; po 52-osios savaitės MK vidutinis aGFG sumažėjimas mažesnis buvo kanagliflozino grupėje nei placebo grupėje, ir gydymo poveikis išsilaikė iki gydymo pabaigos.

**5 pav.: MK vidutinis aGFG pokytis nuo pradinio per tam tikrą laiką (gydymo analizės rinkinys)**



CREDESCENCE tyrime su inkstais susijusių nepageidaujamų reiškinų pasireiškimo dažnis buvo mažesnis 100 mg kanagliflozino grupėje, lyginant su placebo grupe (5,71 įvykio ir 7,91 įvykio per 100 paciento stebėjimo metų, atitinkamai, vartojant 100 mg kanagliflozino ir placebo).

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti kanagliflozino tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių, kuriems yra II tipo diabetas, duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Kanagliflozino farmakokinetinės savybės sveikų tiriamųjų ir II tipo diabetu sergančių pacientų organizme iš esmės yra panašios. Sveikiems savanoriams pavartojus vienkartinę 100 mg ir 300 mg dozes per burną, kanagliflozinas buvo greitai absorbuotas, didžiausios koncentracijos plazmoje ( $t_{max}$  mediana) buvo pasiektos praėjus nuo 1 valandos iki 2 valandų po dozės išgėrimo. Kanagliflozino  $C_{max}$  ir  $AUC$  plazmoje didėja proporcingai vartojamai dozei (vartojant nuo 50 mg iki 300 mg dozes). Tiriamas galutinis pusinis periodas ( $t_{1/2}$ ) (nurodytas vidurkis  $\pm$  standartinis nuokrypis) buvo atitinkamai  $10,6 \pm 2,13$  valandos ir  $13,1 \pm 3,28$  valandos, vartojant 100 mg ir 300 mg dozes. Pusiausvyros apykaita buvo pasiekta nuo 4 dienų iki 5 dienų kanagliflozino vartojimo vieną kartą per parą. Kanagliflozinui nebūdinga nuo laiko priklausoma farmakokinetika, vartojant kartotines 100 mg ir 300 mg dozes, plazmoje susikaupia iki 36 % vaistinio preparato.

### Absorbcija

Vidutinis absoliutus per burną pavartoto kanagliflozino biologinis prieinamumas yra maždaug 65 %. Kanaglifloziną pavartojus kartu su labai riebiu maistu, kanagliflozino farmakokinetika nepakito, todėl Invokana galima vartoti ir su maistu, ir nevalgus. Vis dėlto, norint sumažinti galimus gliukozės koncentracijos plazmoje sumažėjimo po pavalgymo kitimus dėl gliukozės absorbcijos iš žarnų sulėtėjimo, pirmosiomis keliomis dienomis Invokana rekomenduojama vartoti prieš valgi (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

### Pasiskirstymas

Kanagliflozino pusiausvyros apykaitos vidutinis pasiskirstymo tūris po vienkartinės infuzijos į sveikų tiriamųjų veną buvo 83,5 litrų. Tai rodo didelį pasiskirstymą audiniuose. Daug kanagliflozino prisijungia prie plazmos baltymų (99 %), daugiausia albuminų. Prisijungimas prie baltymų nepriklauso nuo kanagliflozino koncentracijų plazmoje. Prisijungimas prie plazmos baltymų pacientų, kuriems yra inkstų ar kepenų funkcijos sutrikimas, organizme reikšmingai nepakinta.

### Biotransformacija

*O*-gliukuronizacija yra pagrindinis kanagliflozino metabolinės eliminacijos būdas. Kanagliflozino gliukuronizacijoje daugiausiai veikia UGT1A9 ir UGT2B4 ir jos metu susiformuoja du neaktyvūs *O*-gliukuronido metabolitai. CYP3A4 veikiamas (oksidacinis) kanagliflozino metabolizmas žmogaus organizme yra minimalus (maždaug 7 %).

Tyrimų *in vitro* duomenimis, kanagliflozinas neslopina citochromo P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 ar CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ir nesužadina CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4, esant didesnėms už gydomasias koncentracijoms. CYP3A4 poveikio klinikinei būklei *in vivo* nepastebėta (žr. 4.5 skyrių).

### Eliminacija

Sveikiems tiriamiesiems išgėrus vienkartinę [ $^{14}C$ ]kanagliflozino dozę, atitinkamai 41,5 %, 7,0 % ir 3,2 % suvartotos radioaktyvios dozės pasišalino su išmatomis kanagliflozino, hidroksilinto metabolito ir *O*-gliukuronido metabolito pavidalu. Enterohepatinė kanagliflozino cirkuliacija yra nežymi.

Maždaug 33 % suvartotos radioaktyvios dozės pasišalino su šlapimu, daugiausia *O*-gliukuronido metabolitų pavidalu (30,5 %). Mažiau kaip 1 % dozės pasišalino nepakitusio kanagliflozino pavidalu su šlapimu. Vartojant 100 mg ir 300 mg kanagliflozino dozes, klirensas per inkstus kitimo sritis buvo nuo 1,30 ml per min. iki 1,55 ml per min.

Kanagliflozinas yra mažo klirensas medžiaga, vidutinis sisteminis klirensas iš sveikų tiriamųjų organizmo po pavartojimo į veną yra maždaug 192 ml per min.

### Ypatingos populiacijos

#### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Vienos dozės atviro tyrimo metu buvo įvertintos 200 mg kanagliflozino dozės farmakokinetinės savybės tiriamųjų, kuriems buvo įvairaus laipsnio inkstų funkcijos sutrikimas (klasifikuojamas pagal  $Cl_{Kr}$ , apskaičiuotą pagal Cockroft-Gault formulę), organizme, palyginti su sveikais tiriamaisiais. Tyrime dalyvavo 8 tiriamieji, kurių inkstų funkcija yra normali ( $Cl_{Kr} \geq 80$  ml per min.), 8 tiriamieji, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos sutrikimas ( $Cl_{Kr}$  yra nuo 50 ml per min. iki  $< 80$  ml per min.), 8 tiriamieji, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas ( $Cl_{Kr}$  yra nuo 30 ml per min. iki  $< 50$  ml per min.), ir 8 tiriamieji, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ( $Cl_{Kr}$  yra  $< 30$  ml per min.), o taip pat 8 tiriamieji, sergantys GSIL, kuriems atliekamos hemodializės.

Kanagliflozino  $C_{max}$  tiriamųjų, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, organizme vidutiniškai padidėjo atitinkamai 13 %, 29 % ir 29 %, bet ne tiriamųjų, kuriems atliekamos hemodializės, organizme. Kanagliflozino  $AUC$  tiriamųjų, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, palyginti su sveikais tiriamaisiais, plazmoje padidėjo atitinkamai maždaug 17 %, 63 % ir 50 %, bet buvo panašus GSIL sergančių tiriamųjų ir sveikų tiriamųjų organizme.

Hemodializės metu iš organizmo pašalinamas nežymus kiekis kanagliflozino.

#### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Palyginti su tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija yra normali, kanagliflozino  $C_{max}$  ir  $AUC_{\infty}$  geometrinio vidurkio santykis tiriamųjų, kuriems yra A klasės pažeidimas pagal *Child-Pugh* (lengvas kepenų funkcijos sutrikimas), organizme buvo atitinkamai 107 % ir 110 %, o tiriamųjų, kuriems yra B klasės pagal *Child-Pugh* (vidutinio sunkumo) kepenų funkcijos sutrikimas, organizme buvo atitinkamai 96 % ir 111 % po vienkartinės 300 mg kanagliflozino dozės pavartojimo.

Tokie skirtumai nelaikomi kliniškai reikšmingais. Klinikinės pacientų, kuriems yra C klasės pagal *Child-Pugh* (sunkus) kepenų funkcijos sutrikimas, gydymo patirties nėra.

#### *Senyviems ( $\geq 65$ metų) pacientams*

Remiantis farmakokinetikos populiacijoje analize, amžius neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos kanagliflozino farmakokinetikai (žr. 4.2, 4.4 ir 4.8 skyrius).

### Vaikų populiacija

Pediatrinio I fazės tyrimo metu buvo tiriama kanagliflozino farmakokinetika ir farmakodinamika vaikams ir paaugliams nuo  $\geq 10$  iki  $< 18$  metų amžiaus, sergantiems II tipo cukriniu diabetu. Nustatytos farmakokinetinės ir farmakodinaminės reakcijos derinosi su farmakokinetinėmis ir farmakodinaminėmis reakcijomis, nustatytomis suaugusiems asmenims.

### Kitos ypatingos populiacijos

#### Farmakogenetika

Ir UGT1A9, ir UGT2B4 yra susiję su genetiniu polimorfizmu. Remiantis bendra klinikinių tyrimų duomenų analize, tiriamiesiems, turintiems UGT1A9\*1/\*3 ir UGT2B4\*2/\*2 alelius buvo pastebėtas kanagliflozino  $AUC$  padidėjimas (atitinkamai 26 % ir 18 %). Nesitikima, kad toks kanagliflozino

ekspozicijos padidėjimas būtų kliniškai reikšmingas. Homozigotiškumo (UGT1A9\*3/\*3, dažnis < 0,1 %) įtaka greičiausiai būtų didesnė, bet netirta.

Amžius, rasė / etninė priklausomybė ar kūno masės indeksas, remiantis farmakokinetikos populiacijoje analize, neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos kanagliflozino farmakokinetikai.

### 5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo iiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Kanagliflozinas neparodė jokio poveikio žiūrkių vaisingumui ir ankstyvam embriono vystymuisi, skiriant kanaglifloziną tokiomis dozėmis, kai jo ekspozicija 19 kartų didesnė už ekspoziciją žmonėms, gaunantiems maksimalią rekomenduojamąją dozę.

Remiantis poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimų su žiurkėmis duomenimis, buvo pastebėtas padikaulių kaulėjimo sulėtėjimas, kai sisteminės ekspozicijos buvo atitinkamai 73 kartus ir 19 kartų didesnės už klinikinę ekspoziciją vartojant 100 mg ir 300 mg dozes. Nežinoma, ar kaulėjimo sulėtėjimas gali būti laikomas kanagliflozino poveikiu kalcio homeostazei, kuris buvo pastebėtas suaugusioms žiurkėms. Kaulėjimo sulėtėjimas taip pat buvo pastebėtas kartu skiriant kanaglifloziną ir metforminą ir buvo labiau išreikštas, negu skiriant vieną metforminą, kai kanagliflozino ekspozicija buvo 43 kartus ir 12 kartų didesnė už klinikinę ekspoziciją skiriant 100 mg ir 300 mg dozes.

Prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimuose, skiriant kanaglifloziną žiurkių patelėms nuo 6 gestacijos dienos iki 20 laktacijos dienos, buvo nustatyta, kad skiriant patelėms toksines dozes > 30 mg/kg/per parą (ekspozicija  $\geq$  5,9 karto didesnė už ekspoziciją žmonėms, gaunantiems maksimalią rekomenduojamąją dozę) sumažėjo jauniklių patinų ir patelių kūno svoris. Vaikingoms patelėms toksinis poveikis apsiribojo kūno priaugio sumažėjimu.

Tyrimas su žiurkių jaunikliais, kuriems kanagliflozinas buvo vartotas nuo 1 iki 90 paros po atsivedimo, neparodė jautrumo padidėjimo, palyginti su poveikiu, kuris buvo stebėtas suaugusioms žiurkėms. Tačiau buvo pastebėtas inkstų geldelės išsiplėtimas skiriant dozę, kai nebuvo pastebima jokie sisteminio poveikio (angl. *No Observed Effect Level* (NOEL)) esant ekspozicijoms 2,4 ir 0,6 karto didesnėms už klinikinę ekspozicijas skiriant atitinkamai 100 mg ir 300 mg dozes. Inkstų geldelės išsiplėtimas visiškai neatsitadė maždaug per 1 mėnesį. Pastovius pakitimus jauniklių žiurkių inkstuose greičiausiai galima paaiškinti tuo, kad besivystančių žiurkių inkstai nesugeba susitvarkyti su kanagliflozino sukeltu šlapimo tūrio padidėjimu, nes žiurkės inkstų funkcinis brendimas trunka iki 6 jų gyvenimo savaitės.

Kanagliflozinas nedažnino navikų atsiradimo pelių patinams ir patelėms dvejus metus trukusio tyrimo metu vartojant 10, 30 ir 100 mg/kg dozes. Didžiausia 100 mg/kg dozė yra iki 14 kartų didesnė už gydymą 300 mg dozė, atsižvelgiant į ekspoziciją *AUC*. Kanagliflozinas dažnino sėklidžių *Leydig* ląstelių navikų atsiradimą žiurkių patinams, kuriems buvo vartotos visos tirtos (10, 30 ir 100 mg/kg) dozės. Mažiausia 10 mg/kg dozė yra maždaug 1,5 kartų didesnė už gydymą 300 mg dozė, atsižvelgiant į ekspoziciją *AUC*. Didžiausios kanagliflozino (100 mg/kg) dozės žiurkių patinams ir patelėms dažnino feochromocitomų ir inkstų kanalėlių navikų atsiradimą. Atsižvelgiant į ekspoziciją *AUC*, feochromocitomų ir inkstų kanalėlių navikų 30 mg/kg per parą *NOEL* yra maždaug 4,5 karto didesnė už ekspoziciją, vartojant gydymą 300 mg paros dozes. Remiantis iiklinikinių ir klinikinių mechanistinių tyrimų duomenimis, manoma, kad *Leydig* ląstelių navikai, inkstų kanalėlių navikai ir feochromocitomos yra žiurkėms būdingas poveikis. Pasirodė, kad kanagliflozino sukelti inkstų kanalėlių navikai ir feochromocitomos žiurkėms pasireiškė dėl angliavandenių malabsorbcijos, susijusios su kanagliflozino slopinamuoju poveikiu žarnų *SGLT1* žiurkių žarnose. Mechanistiniai klinikiniai tyrimai neparodė, kad žmogui pasireikštų angliavandenių malabsorbcija, vartojant iki 2 kartų didesnes už didžiausią gydymą rekomenduojamą dozę kanagliflozino dozes. *Leydig* ląstelių navikai yra susiję su liuteinizuojančio hormono (LH) padaugėjimu. Tai yra žinomas *Leydig* ląstelių navikų atsiradimo žiurkėms mechanizmas. Dvylika (12) savaičių trukusio klinikinio tyrimo duomenimis, kanagliflozino gydymų vyrų organizme nestimuliuoto LH koncentracijos nepadidėja.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės šerdis

Laktozė  
Mikrokristalinė celiuliozė  
Hidroksipropilceliuliozė  
Kroskarmelozės natrio druska  
Magnio stearatas

#### Tabletės plėvelė

##### *Invokana 100 mg plėvele dengtos tabletės*

Polivinilo alkoholis  
Titano dioksidas (E171)  
Makrogolis 3350  
Talkas  
Geltonasis geležies oksidas (E172)

##### *Invokana 300 mg plėvele dengtos tabletės*

Polivinilo alkoholis  
Titano dioksidas (E171)  
Makrogolis 3350  
Talkas

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Polivinilchlorido / aliuminio (PVC / aliuminio) perforuota dalomoji lizdinė plokštelė.  
Pakuočių dydžiai: 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 ir 100 x 1 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.



## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

Invokana 100 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/13/884/001 (10 plėvele dengtų tablečių)  
EU/1/13/884/002 (30 plėvele dengtų tablečių)  
EU/1/13/884/003 (90 plėvele dengtų tablečių)  
EU/1/13/884/004 (100 plėvele dengtų tablečių)

Invokana 300 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/13/884/005 (10 plėvele dengtų tablečių)  
EU/1/13/884/006 (30 plėvele dengtų tablečių)  
EU/1/13/884/007 (90 plėvele dengtų tablečių)  
EU/1/13/884/008 (100 plėvele dengtų tablečių)

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data: 2013 m. lapkričio 15 d.  
Paskutinio perregistravimo data: 2018 m. liepos 26 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Receptinis vaistinis preparatas.

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Invokana 100 mg plėvele dengtos tabletės  
Invokana 300 mg plėvele dengtos tabletės  
canagliflozinum

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra toks kanagliflozino hemihidrato kiekis, kuris atitinka 100 mg kanagliflozino.  
Kiekvienoje tabletėje yra toks kanagliflozino hemihidrato kiekis, kuris atitinka 300 mg kanagliflozino.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Laktozė.  
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė.  
10 x 1 plėvele dengtų tablečių  
30 x 1 plėvele dengtų tablečių  
90 x 1 plėvele dengtų tablečių  
100 x 1 plėvele dengtų tablečių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/13/884/001 (100 mg – 10 x 1 plėvele dengtų tablečių)  
EU/1/13/884/002 (100 mg – 30 x 1 plėvele dengtų tablečių)  
EU/1/13/884/003 (100 mg - 90 x 1 plėvele dengtų tablečių)  
EU/1/13/884/004 (100 mg - 100 x 1 plėvele dengtų tablečių)  
EU/1/13/884/005 (300 mg - 10 x 1 plėvele dengtų tablečių)  
EU/1/13/884/006 (300 mg - 30 x 1 plėvele dengtų tablečių)  
EU/1/13/884/007 (300 mg - 90 x 1 plėvele dengtų tablečių)  
EU/1/13/884/008 (300 mg - 100 x 1 plėvele dengtų tablečių)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

invokana 100 mg  
invokana 300 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliumi identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Invokana 100 mg tabletės  
Invokana 300 mg tabletės  
canagliflozinum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**



## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija pacientui**

### **Invokana 100 mg plėvele dengtos tabletės Invokana 300 mg plėvele dengtos tabletės kanagliflozinas (*canagliflozinum*)**

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Invokana ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Invokana
3. Kaip vartoti Invokana
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Invokana
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Invokana ir kam jis vartojamas**

Invokana sudėtyje yra veikliosios medžiagos kanagliflozino, kuris priklauso vaistų, vadinamų gliukozės kiekį kraujyje mažinančiais vaistais, grupei.

Invokana gydomi:

- suaugusieji, sergantys 2 tipo diabetu.

Šis vaistas veikia didindamas iš organizmo su šlapimu šalinamo cukraus kiekį. Jis mažina 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų cukraus kiekį kraujyje ir gali padėti apsaugoti nuo širdies ligos. Mažindamas gliukozės kiekį jis taip pat padeda sulėtinti inkstų funkcijos blogėjimą 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams.

Invokana galima vartoti vieną arba kartu su kitais vaistais, kuriuos galite vartoti II tipo diabetui gydyti (pvz., metforminas, insulinas, DPP-4 inhibitorius [pvz., sitagliptinas, saksagliptinas ar linagliptinas], sulfonilurėjos dariniai [pvz., glimepiridas ar glipizidas] arba pioglitazonas), kurie mažina cukraus koncentracijas kraujyje. Jūs jau galite iš anksčiau vartoti vieną ar daugiau šių vaistų II tipo diabetui gydyti.

Be to, svarbu laikytis gydytojo arba slaugytojo nurodytos dietos ir mankštintis.

#### **Kas yra II tipo diabetas?**

II tipo diabetas yra būklė, kai organizmas gamina nepakankamai insulino ir organizme gaminamas insulinas veikia ne taip gerai, kaip turėtų. Be to, organizme gali gamintis per daug cukraus. Kai taip atsitinka, cukrus (gliukozė) kaupiasi kraujyje. Tai gali lemti tokias sunkias medicininės būklės, pavyzdžiui: širdies ligą, inkstų ligą, aklumą ir galūnių amputaciją.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant Invokana**

##### **Invokana vartoti negalima**

- jeigu yra alergija kanagliflozinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

## **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti Invokana ir gydymo juo metu:

- ką galėtumėte daryti, kad išvengti dehidratacijos (apie dehidratacijos požymius žr. 4 skyriuje).
- jeigu sergate I tipo cukriniu diabetu, nes Invokana negalima vartoti šiai būklei gydyti.
- jeigu Jums pasireiškė greitas svorio kritimas, pykinimas arba vėmimas, skrandžio skausmas, pernelyg didelis troškulys, greitas ir gilus kvėpavimas, sumišimas, neįprastas mieguistumas ar nuovargis, salsvas iškvėpiamo oro kvapas, salsvas ar metalo prieskonis burnoje arba pakitęs šlapimo ar prakaito kvapas, nedelsiant kreipkitės į gydytoją arba vykite į artimiausią ligoninę. Tai gali būti „diabetinės ketoacidozės“ požymiai – retas, bet sunkus, kartais gyvybei pavojingas sutrikimas, kuris gali pasireikšti sergant cukriniu diabetu dėl padidėjusių ketoninių kūnų koncentracijų šlapime ar kraujyje, kurios išmatuojamos laboratoriniais tyrimais. Diabetinės ketoacidozės išsivystymo rizika gali padidėti dėl ilgalaikio badavimo, besaikio alkoholio vartojimo, skysčių netekimo, staigaus insulino dozės sumažinimo arba padidėjusio insulino poreikio dėl didelės apimties chirurginės operacijos ar sunkios ligos.
- jeigu pasireiškia diabetinė ketoacidozė (diabeto komplikacija, kai labai padidėja cukraus koncentracija kraujyje, greitai mažėja kūno masė, pasireiškia pykinimas ar vėmimas). Invokana negalima vartoti šiai būklei gydyti.
- jeigu yra sunkus inkstų sutrikimas arba atliekamos dializės.
- jeigu yra sunkus kepenų sutrikimas.
- jeigu kada nors buvo diagnozuota sunki širdies liga arba esate patyrę insultą.
- jeigu vartojate kraujospūdį mažinančius (antihipertenzinius) vaistus arba kada nors buvo mažas kraujospūdis (hipotenzija). Daugiau informacijos yra pateikta toliau skyrelyje „Kiti vaistai ir Invokana“;
- jeigu Jums buvo amputuotos apatinės galūnės;
- svarbu reguliariai tikrinti pėdas ir laikytis visų sveikatos priežiūros specialisto pateiktų pėdų priežiūros patarimų ir patarimų pakankamam skysčių balansui palaikyti. Turite nedelsiant pranešti gydytojui, jeigu pastebite bet kokias žaizdas ar spalvos pokyčius, jeigu pėda pasidarė jautri arba pajutote skausmą. Kai kurie tyrimai rodo, kad kanagliflozino vartojimas galėjo prisidėti prie apatinių galūnių amputacijos (daugiausia pirštų ir vidurinės pėdos dalies amputacijos) rizikos padidėjimo.
- nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją, jeigu Jums tuo pat metu pasireiškė skausmas lyties organų srityje arba srityje tarp lyties organų ir išangės arba tos vietos taptų skausmingos, jos paraustų arba patintų, taip pat pradėtumėte karščiuoti arba pasijustumėte blogai. Šie simptomai gali būti retos, bet rimtos ar net grėsmę gyvybei keliančios infekcijos, vadinamos tarpvietės nekrozuojančiu fascitu arba Fornjė gangrena, kuri sunaikina poodinį audinį, požymis. Fornjė gangreną būtina nedelsiant gydyti.
- jeigu yra mieliagrybių sukeltų lytinių organų infekcijų požymių, tokių kaip sudirgimas, niežulys, neįprastos išskyros ar kvapas.
- jei sergate sunkia inkstų ar šlapimo takų infekcine liga su karščiavimu, gydytojas gali paprašyti nutraukti Invokana vartojimą, kol pasveiksite.

Jeigu Jums tinka kuri nors pirmiau nurodyta aplinkybė (arba dėl ko nors abejojate), pasitarkite su savo gydytoju, vaistininku arba slaugytoju prieš vartodami šį vaistą.

## **Inkstų funkcija**

Jūsų inkstai bus ištirti atliekant kraujo tyrimą prieš pradėdami vartoti Invokana ir kol vartosite šį vaistą.

## **Gliukozė šlapime**

Dėl šio vaisto veikimo būdo, vartojant šį vaistą, gali būti teigiami gliukozės nustatymo Jūsų šlapime mėginiai.

## **Vaikams ir paaugliams**

Invokana nerekomenduojama vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams.

### **Kiti vaistai ir Invokana**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai padaryti reikia dėl to, kad šis vaistas gali keisti kai kurių kitų vaistų veikimo būdą. Be to, kai kurie kiti vaistai gali keisti šio vaisto veikimo būdą.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate kurį nors iš toliau išvardytų vaistų:

- kitų vaistų nuo diabeto - insuliną ar kokį nors sulfonilurėjos preparatą (pvz., glimepiridą ar glipizidą) – Jūsų gydytojas gali pageidauti sumažinti dozę, kad išvengtumėte per mažų cukraus koncentracijų kraujyje (hipoglikemijos) atsiradimo;
- vaistų, vartojamų kraujospūdžiui mažinti (vaistų nuo hipertenzijos), įskaitant diuretikus (vaistus, vartojamus vandens pertekliui iš organizmo šalinti, dar vadinamus šlapimo išskyrimą skatinančiomis tabletėmis) nes šis vaistas taip pat gali mažinti Jūsų kraujospūdį, keisdamas vandens pertekliaus Jūsų organizme kiekį. Kad iš Jūsų organizmo išsiskiria pernelyg daug skysčių, gali rodyti 4 skyriuje išvardyti požymiai
- jonažolių preparatų (vaistažolių preparatas depresijai gydyti);
- karbamazepiną, fenitoiną ar fenobarbitalį (vaistai, kurie vartojami priepuoliams kontroliuoti);
- efavirenzą arba ritonavirą (vaistas, kuris vartojamas ŽIV infekcijai gydyti);
- rifampiciną (antibiotikas, kuris vartojamas tuberkuliozei gydyti);
- kolestiraminą (vaistą, vartojamą cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti). Žr. 3 skyrių „Kaip vartoti“;
- digoksiną ar digitoksiną (vaistus, kurie vartojami kai kuriems širdies sutrikimams gydyti). Vartojant Invokana, gali tekti matuoti digoksino ar digitoksino koncentracijas Jūsų kraujyje;
- dabigatraną (kraują skystinantį vaistą, mažinantį krešulių susidarymo riziką).

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama arba prieš tęsdama šio vaisto vartojimą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Invokana neturėtų būti vartojama nėštumo metu. Pasikalbėkite su savo gydytoju, kaip geriausia nutraukti Invokana vartojimą ir kontroliuoti cukraus kiekį kraujyje vos tik sužinote, kad esate nėščia.

Neturėtumėte vartoti Invokana, jei maitinate krūtimi. Pasikalbėkite su gydytoju, ar reikia nutraukti vaisto vartojimą, ar žindymą.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Invokana neveikia arba veikia nereikšmingai gebėjimą vairuoti, važiuoti dviračiu ir valdyti įrankius arba mechanizmus. Vis dėlto buvo pranešta apie galvos svaigimą ir apsvaigimą, kurie gali veikti Jūsų gebėjimą vairuoti, važiuoti dviračiu ir valdyti įrankius arba mechanizmus.

Invokana vartojant kartu su kitais vaistais diabetui gydyti (pvz., glimepiridas ar glipizidas) ar insulinu, gali padidėti cukraus koncentracijos sumažėjimo kraujyje (hipoglikemijos) rizika. Požymiai yra miglotas matymas, lūpų dilgčiojimas, virpėjimas, prakaitavimas, išblyškimas, nuotaikos pokyčiai arba nerimo ar sumišimo jautimas. Tai gali veikti gebėjimą vairuoti, važiuoti dviračiu ir valdyti kokius nors įrengimus ar mechanizmus. Jeigu pasireiškia kuris nors mažos gliukozės koncentracijos kraujyje požymis, kuo greičiau pasakykite gydytojui.

### **Invokana sudėtyje yra laktozės**

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, pasitarkite su juo prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

### **Invokana sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## **3. Kaip vartoti Invokana**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **Kiek vartoti**

- Pradinė Invokana dozė yra po vieną 100 mg tablečių kiekvieną dieną. Jūsų gydytojas nuspręs, ar padidinti dozę iki 300 mg.
- Jeigu yra sutrikusi Jūsų inkstų veikla, gydytojas dozę gali sumažinti iki 100 mg.
- Gydytojas skirs Jums tinkamo stiprumo vaistą.

### **Kaip vartoti**

- Nurykite visą tablečių užsigerdami vandeniu.
- Galite tablečių gerti pavalgę arba nevalgę. Geriausia suvartoti tablečių prieš pirmą dienos valgymą.
- Pasisitenkite tabletes kasdien gerti tuo pačiu metu. Tai padės prisiminti jas išgerti.
- Jei gydytojas paskyrė kanaglifloziną kartu su tulžies rūgštis surišančia medžiaga, pvz., kolestiraminu (vaistas mažinantis cholesterolio kiekį), Jūs turite pavartoti kanaglifloziną mažiausiai 1 val. prieš pavartojant tulžies rūgštis surišantį preparatą ar po 4-6 val. po jo pavartojimo.

Jūsų gydytojas gali skirti vartoti Invokana kartu su kitais gliukozės koncentraciją kraujyje mažinančiais vaistais. Nepamirškite vartoti visus vaistus taip, kaip nurodė Jūsų gydytojas, kad poveikis Jūsų sveikatai būtų kuo geriausias.

### **Dieta ir fizinis aktyvumas**

Kad diabetas būtų kontroliuojamas, vis tiek turite laikytis Jūsų gydytojo, vaistininko ir slaugytojo nurodymų dėl dietos ir fizinio krūvio. Ypač jeigu laikotės kūno masę reguliuojančios diabeto dietos, ir toliau jos laikykitės vartodami šį vaistą.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Invokana dozę?**

Jei pavartojote per daug Invokana, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vykite į artimiausią ligoninę.

### **Pamiršus pavartoti Invokana**

- Jeigu pamiršote išgerti dozę, padarykite tai, kai tik prisiminsite. Vis dėlto, jeigu jau arti kitos dozės vartojimo laikas, pamirštąją dozę praleiskite.
- Negalima vartoti dvigubos dozės (dviejų dozių tą pačią dieną) norint kompensuoti praleistą dozę.

### **Nustojus vartoti Invokana**

Jeigu nustosite vartoti šį vaistą, cukraus koncentracija Jūsų kraujyje gali padidėti. Nenutraukite šio vaisto vartojimo, prieš tai nepasitarę su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

**Nutraukite Invokana vartojimą ir nedelsiant kreipkitės į gydytoją arba vykite į artimiausią ligoninę, jeigu Jums pasireiškia kuris nors toliau išvardytas sunkus šalutinis poveikis:**

### **Sunki alerginė reakcija (retas, gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 žmonių)**

**Galimi sunkios alerginės reakcijos požymiai gali būti:**

- veido, lūpų, burnos, liežuvio ar gerklės patinimas, galintis apsunkinti kvėpavimą ar rijimą.

### **Diabetinė ketoacidozė (retas, gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 žmonių)**

Diabetinės ketoacidozės požymiai yra (taip pat žr. 2 skyrių):

- padidėjusios ketoninių kūnų koncentracijos Jūsų šlapime arba kraujyje;
- greitas svorio kritimas;
- pykinimas arba vėmimas;
- skrandžio skausmas;
- pernelyg didelis troškulys;
- greitas ir gilus kvėpavimas;
- sumišimas;
- neįprastas mieguistumas ar nuovargis;
- salsvas išskvepiamo oro kvapas, salsvas ar metalo prieskonis burnoje arba pakitęs šlapimo ar prakaito kvapas.

Tai gali pasireikšti nepriklausomai nuo gliukozės koncentracijos kraujyje. Inkstų funkcijai silpnėjant diabetinė ketoacidozė gali pasireikšti dažniau. Gydytojas gali nuspręsti laikinai ar visam laikui nutraukti gydymą Invokana.

### **Dehidratacija (nedažnas, gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių)**

- pernelyg didelis skysčių pašalinimas iš organizmo (dehidratacija). Toks poveikis dažniau pasireiškia vyresniems žmonėms (75 metų ir vyresniems), pacientams, kurie turi problemų su inkstais, ir pacientams, vartojantiems šlapimo išskyrimą skatinančių tablečių (diuretikų).

Galimi dehidratacijos požymiai yra:

- galvos svaigimo ar sukimosi pojūtis;
- apalpinimas (alpinimas) arba galvos svaigimas arba nualpinimas atsistojant;
- labai stiprus burnos džiūvimas arba lipnumas burnoje, labai didelis troškulys;
- labai didelio silpnumo ar nuovargio jutimas;
- mažas išskiriamą šlapimo kiekis arba visiškai šlapimo neišsiskyrimas;
- dažnas širdies plakimas.

### **Kiek galima greičiau pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškia kuris nors toliau išvardytas šalutinis poveikis**

#### **Hipoglikemija (labai dažnas, gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių)**

- mažas cukraus koncentracija kraujyje (hipoglikemija) – vartojant šį vaistą kartu su insulinu arba sulfonilurėjos dariniu (pvz., glimepiridu ar glipizidu).

Galimos mažos cukraus koncentracijos kraujyje požymiai yra šie:

- miglotas matymas;
- lūpų dilgčiojimas;
- virpėjimas, prakaitavimas, išblyškimas;
- nuotaikos pokyčiai arba nerimo jutimas, arba sumišimo būseną.

Jūsų gydytojas pasakys Jums, kaip gydyti sumažėjusią cukraus koncentraciją kraujyje ir kaip elgtis, jeigu yra kuris nors pirmiau nurodytas požymis.

#### **Šlapimo takų infekcijos (dažnas, gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių)**

- Sunkios šlapimo takų infekcijos požymiai, pvz.:
  - karščiavimas ir (arba) šaltkrėtis;
  - deginimo jausmas šlapinimosi metu;
  - nugaros ar šono skausmas.

Nors taip nutinka ir nedažnai, bet jei šlapime pastebėsite kraujo, nedelsiant kreipkitės į gydytoją.

#### **Kiti šalutiniai poveikiai**

##### **Labai dažnas (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių)**

- mieliagrybių sukelta makšties infekcija.

### **Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių)**

- varpos arba apyvarpės išbėrimas ar paraudimas (mieliagrybių infekcija);
- šlapinimosi pokyčiai (įskaitant dažnesnį šlapinimąsi arba šlapinimąsi didesniais kiekiais, poreikį skubiai pasišlapinti, poreikį šlapintis naktimis);
- vidurių užkietėjimas;
- troškulio jautimas;
- pykinimas;
- kraujo tyrimai gali parodyti riebiųjų medžiagų (cholesterolio) koncentracijos pokyčius ir raudonųjų kraujo ląstelių kiekio (hematokrito) padidėjimą Jūsų kraujyje.

### **Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių)**

- išbėrimas arba odos paraudimas – kuris gali būti niežtintysis, su iškiliais mazgeliais, šlapiuoti arba pasireikšti pūslėmis.
- dilgėlinė;
- kraujo tyrimai gali parodyti su inkstų funkcija susijusius (padidėjusio kreatinino ar šlapalo kiekio) arba padidėjusio kalio kiekio pokyčius;
- kraujo tyrimuose gali būti nustatytas fosfatazės aktyvumo padidėjimas;
- kaulų lūžis;
- inkstų nepakankamumas (daugiausia kaip pasekmė per didelio skysčio praradimo Jūsų organizme);
- apatinių galūnių amputacija (daugiausia pirštų), ypač jeigu Jums yra didelė širdies ligos rizika;
- fimozė – sunkumas atitraukti apyvarpę nuo varpos galo;
- odos reakcijos, pasireiškusios pabuvus saulės spinduliuose.

### **Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)**

- tarpvietės nekrozuojantis fascitas arba Fornjė gangrena, rimta genitalijų arba srities tarp lyties organų ir išangės minkštųjų audinių infekcija.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Invokana**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės ir dėžutės po „Tinka iki“ ir „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Jeigu pakuotė yra pažeista arba yra sugadinimo požymių, Invokana vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Invokana sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra kanagliflozinas.
  - Kiekvienoje tabletėje yra kanagliflozino hemihidrato, atitinkančio 100 mg arba 300 mg kanagliflozino.

- Pagalbinės medžiagos yra:
  - tabletės šerdis: laktozė (žr. 2 skyrių „Invokana sudėtyje yra laktozės), mikrokristalinė celiuliozė, hidroksipropilceliuliozė, kroskarmeliozės natrio druska ir magnio stearatas;
  - tabletės plėvelė: polivinilo alkoholis, titano dioksidas (E171), makrogolis 3350 ir talkas. 100 mg tabletės sudėtyje taip pat yra ir geltonojo geležies oksido (E172).

#### **Invokana išvaizda ir kiekis pakuotėje**

- Invokana 100 mg plėvele dengtos tabletės yra geltonos, kapsulės formos, 11 mm ilgio su užrašu „CFZ“ vienoje pusėje ir „100“ kitoje.
- Invokana 300 mg plėvele dengtos tabletės yra baltos, kapsulės formos, 17 mm ilgio su užrašu „CFZ“ vienoje pusėje ir „300“ kitoje.

Invokana tiekiamas PVC/aliuminio perforuotomis lizdinėmis plokštelėmis, kurias galima padalinti į atskiras dozes. Tiekiamose kartoninėse dėžutėse yra 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 arba 100 x 1 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

#### **Registruotojas**

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

#### **Gamintojas**

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

AM MANGION LTD.  
Tel: +356 2397 6333



**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +49 2137 955-955  
jancil@its.jnj.com

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**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**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: 1 800 709 122  
medinfo@its.jnj.com

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.