

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Invokana 100 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekvienoje tabletėje yra 39,2 mg laktozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

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

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Invokana skirtas suaugusiesiems nuo 18 metų ir vyresniems, sergantiems II tipo cukriniu diabetu, glikemijos kontrolei gerinti.

Monoterapija

Kai vien dieta ir fiziniai pratimai tinkamai nereguliuoja glikemijos pacientams, kuriems metformino vartojimas laikomas netinkamu dėl netoleravimo ar kontraindikacijų.

Papildomas gydymas

Papildomas gydymas kartu su kitais gliukozės koncentraciją kraujyje mažinančiais vaistiniais preparatais, įskaitant insuliną, kai šie vaistiniai preparatai kartu su dieta ir fiziniiais pratimais neužtikrina tinkamos glikemijos kontrolės (esamus duomenis apie skirtingus papildomo gydymo būdus žr. 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius).

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 aGFG < 60 ml/min./1,73 m² arba Kl_{Kr} < 60 ml/min. ir kuriems reikia griežtesnės glikemijos kontrolės, dozę galima padidinti iki 300 mg per burną vartojamo kanagliflozino vieną kartą per parą (žr. toliau ir 4.4 skyrių).

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 vaistiniaisiais 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).

Senyviems (≥ 65 metų) pacientams

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

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kurių aGFG yra nuo 60 ml/min./1,73 m² iki < 90 ml/min./1,73 m² arba Kl_{Kr} yra nuo 60 ml/min. iki < 90 ml per min., dozės koreguoti nereikia.

Kanagliflozino negalima pradėti vartoti pacientams, kurių aGFG < 60 ml/min./1,73 m² arba Kl_{Kr} < 60 ml/min. Pacientams, kurie toleruoja kanaglifloziną, kurių aGFG nuolat sumažėja labiau nei 60 ml/min./1,73 m² arba Kl_{Kr} 60 ml/min., kanagliflozino dozė turi būti koreguojama arba paliekama 100 mg vieną kartą per parą. Kanagliflozino vartojimas turi būti nutrauktas, jei aGFG nuolat yra mažiau 45 ml/min./1,73 m² arba Kl_{Kr} yra nuolat mažiau 45 ml per min. (žr. 4.4, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius).

Kanagliflozino taip pat negalima vartoti pacientams, kuriems yra galutinės stadijos inkstų liga (GSIL), arba dializuojamiems pacientams, nes nesitikima, kad vaistinis preparatas bus veiksmingas šios populiacijos pacientams (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

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 pavalgymą. 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

Bendra informacija

Invokana vartojimas pacientams, kurie serga I tipo diabetu, netirtas ir todėl tokiems pacientams šio vaistinio preparato vartoti nerekomenduojama.

Invokana negalima vartoti diabetinei ketoacidozei gydyti, nes vaistinis preparatas yra neveiksmingas.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Kanagliflozino efektyvumas 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 $< 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$ arba Kl_{Kr} yra $< 60 \text{ ml per min.}$, 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 $< 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$ arba Kl_{Kr} yra $< 60 \text{ ml per min.}$, taip pat kanagliflozino negalima vartoti pacientams, kurių aGFG yra $< 45 \text{ ml/min./1,73 m}^2$ arba Kl_{Kr} yra $< 45 \text{ ml per minutę}$ (žr. 4.2 skyrių). Kanagliflozino tyrimų su pacientais, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG yra $< 30 \text{ ml/min./1,73 m}^2$ arba Kl_{Kr} yra $< 30 \text{ ml per minutę}$) arba yra diagnozuota galutinės stadijos inkstų liga (GSIL), neatlikta.

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.
- Jeigu inkstų funkcija artėja prie vidutinio sunkumo sutrikimo, reikia tikrinti ne rečiau kaip 2-4 kartus per metus. Jeigu nuolat randama susilpnėjusi inkstų funkcija, kai aGFG yra mažesnis kaip $45 \text{ ml/min./1,73 m}^2$ arba Kl_{Kr} yra $< 45 \text{ ml per minutę}$, gydymą kanagliflozinu reikia nutraukti.

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, diuretikais vartojantiems pacientams arba vyresniems pacientams (≥ 65 metų amžiaus) (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Pradėjus gydymą kanagliflozinu, 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 kanagliflozinu nutraukti prirėikė 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 kanagliflozinu pacientams, kuriems gydymo kanagliflozinu metu pasireiškia skysčių trūkumas organizme, kol būklė sureguliuojama. Nutraukus gydymą, reikia spręsti dėl dažnesnio gliukozės koncentracijų stebėjimo.

Diabetinė ketoacidozė

Klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato registracijos buvo pranešta apie retus diabetinės ketoacidozės (DKA) atvejus, įskaitant gyvybei pavojingus atvejus, pasireiškusius *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 mmol/l [250 mg/dl]). Nežinoma, ar vartojant didesnes kanagliflozino dozes, DKA tikimybė padidėja.

Pasireiškus nespecifiniams simptomams, pavyzdžiui, pykinimui, vėmimui, anoreksijai, pilvo skausmui, pernelyg didiam 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 kanagliflozinu reikia nedelsiant nutraukti.

Pacientų, kurie guldomi į ligoninę didelės apimties chirurginei procedūrai arba dėl ūminio sunkaus sveikatos sutrikimo, gydymą reikia pertraukti. Abiem atvejais gydymą kanagliflozinu galima atnaujinti iš karto, 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., II tipo cukriniu diabetu sergantys pacientai, turintys mažą C peptido rodmenį, arba latentiniu autoimuniniu diabetu [LADS] sergantys suaugę pacientai, arba pankreatitu persirgę pacientai), pacientai, kurie turi būklių, dėl kurių yra sumažėjęs maisto suvartojimas arba pasireiškia sunki dehidratacija, 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 nevartoti pacientai, sergantys I tipo cukriniu diabetu. Riboti klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad I tipo cukriniu diabetu sergančius pacientus gydant *SGLT2* inhibitoriais, DKA pasireiškia dažnai.

Hematokrito padidėjimas

Hematokrito padidėjimas buvo stebėtas gydymo kanagliflozinu metu (žr. 4.8 skyrių), todėl jį reikia atsargiai skirti pacientams, 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 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. Retais atvejais buvo pranešta apie fimozę ir kartais buvo atliktas apipjaustymas. 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.

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, *Lapp* laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

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, efavirenas) gali sukelti kanagliflozino ekspozicijos sumažėjimą. Po kanagliflozino pavartojimo kartu su rifampicinu (įvairius aktyvios pernašos nešiklius ir vaistinių preparatų metabolizmą veikiančius fermentus sužadinantį vaistinis preparatas), buvo stebėtas atitinkamai 51 % ir 28 % kanagliflozino sisteminės ekspozicijos (*AUC*) ir didžiausios koncentracijos (C_{max}) sumažėjimas. Dėl tokio kanagliflozino ekspozicijos sumažėjimo gali sumažėti veiksmingumas.

Jeigu kartu su kanaglifloziniu 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 ≥ 60 ml/min./1,73 m² arba Cl_{Kr} yra ≥ 60 ml/min., ir reikia papildomai kontroliuoti glikemiją. Pacientams, kurių aGFG yra nuo 45 ml/min./1,73 m² iki < 60 ml/min./1,73 m² 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 kitokį gliukozės koncentraciją kraujyje mažinantį 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 levonorgestreslis), 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_{max} 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 kanaglifloziniu, 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 levonorgestrolio), gliubenklamido, paracetamolio, hidrochlorotiazido ar varfarino farmakokinetikai.

Vaisto poveikis laboratoriniams tyrimams

1,5–AG tyrimas

Invokana sukeltas padidėjęs gliukozės išsiskyrimas su šlapimu gali apgaulingai sumažinti 1,5–anhidroglucitolio (1,5–AG) kiekį 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 vaistinėmis 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 10 285 pacientams, kuriems diagnozuotas II tipo diabetas, įskaitant 3 139 pacientus, gydytus 100 mg kanagliflozinu, ir 3 506 pacientus, gydytus 300 mg kanagliflozinu, kurie vartojo vaistinį preparatą devynių dvigubai koduotų kontroliuojamųjų III fazės klinikinių tyrimų metu.

Pagrindinis saugumo ir toleravimo įvertinimas buvo atliktas, bendrai analizuojant (n = 2 313) keturių 26 savaitių 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 kanagliflozinu 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 kuriuos buvo pranešta, kad būtų nustatytos nepageidaujamos reakcijos (žr. lentelę Nr. 1) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Duomenys apie nepageidaujamas reakcijas lentelėje Nr. 1 yra pagrįsti pirmiau aprašytų keturių 26 savaitių trukmės placebu kontroliuojamųjų tyrimų (n = 2 313) 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 (OSK). 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).

Lentelė Nr. 1. Nepageidaujamų reakcijų (MedDRA) santrauka lentelėje, paremta placebu kontroliuojamaisiais tyrimais^a ir vaistui patekus į rinką

Organų sistemų klasės Dažnis	Nepageidaujama reakcija
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	
Labai dažni	Hipoglikemija, vartojant kartu su insulinu ar sulfonilurėjos dariniu
Nedažni	Dehidracija*
Reti	Diabetinė ketoacidozė**
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	
Nedažni	Nuo padėties priklausomas galvos svaigimas*, apalpinimas*
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	
Nedažni	Hipotenzija*, ortostatinė hipotenzija*
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	
Dažni	Vidurių užkietėjimas, troškulys ^b , pykinimas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	
Nedažni	Išbėrimas ^c , dilgėlinė
Nežinomas	Angioneurozinė edema ^d
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	
Nedažni	Kaulų lūžis ^e
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	
Dažni	Poliurija ar polakiurija ^f , šlapimo takų infekcija (vaistui patekus į rinką pranešta apie pielonefritą ir urosepsį)
Nedažni	Inkstų nepakankamumas (daugiausia skysčių netekimo sąlygomis)
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>	
Labai dažni	Vulvos ir makšties kandidamikozė*** ^g
Dažni	Balanitas ar balanopostitas*** ^h
<i>Tyrimai</i>	
Dažni	Dislipidemija ⁱ , padidėjęs hematokritas*** ^j

Nedažni	Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje ^{**k} , padidėjęs šlapalo kiekis kraujyje ^{**l} , padidėjęs kalio kiekis kraujyje ^{**m} , padidėjęs fosfatato kiekis kraujyje ⁿ
---------	--

* Susijęs su skysčių trūkumu organizme (žr. 4.4 skyrių).

** Žr. 4.4 skyrių.

- a 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 rizika) saugumo duomenys dažniausiai atitiko šioje lentelėje nurodytas nepageidaujamas reakcijas.
- b Troškulys apima troškulio, burnos džiūvimo ir polidipsijos sąvokas.
- c Išbėrimas apima eritematozinio išbėrimo, generalizuoto išbėrimo, dėminio išbėrimo, makulopapulinio išbėrimo, papulinio išbėrimo, niežtinčiojo išbėrimo, pūslinio išbėrimo ir vezikulinio išbėrimo sąvokas.
- d Remiantis duomenimis kanagliflozinui patekus į rinką.
- e Kaulų lūžis nustatytas 0,7 % ir 0,6 % vartojusių atitinkamai 100 mg ir 300 mg kanagliflozino, palyginus su 0,3 % vartojusių placebo. Daugiau informacijos pateikiama žemiau skyriuje apie kaulų lūžį.
- f Poliurija ar polakiurija apima poliurijos, polakiurijos, skubaus poreikio pasišlapinti, šlapinimosi naktimis ir padidėjusio šlapimo išsiskyrimo sąvokas.
- g 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.
- h Balanitas ar balanopostitas apima balanito, balanopostito, kandidamikozinio balanito ir grybelių sukeltos lytinių organų infekcijos sąvokas.
- i 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 %.
- j 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.
- k 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.
- l 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.
- m 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.
- n 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

Nepageidaujamos reakcijos, susijusios su skysčių trūkumu organizme

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

Tikslinio kardiovaskulinio tyrimo, kuriame dažniausiai dalyvavo vyresni pacientai, kuriems diabeto komplikacijos buvo dažnesnės, duomenimis, nepageidaujamų reakcijų, susijusių su skysčių trūkumu organizme, dažnis buvo 2,8 %, vartojant 100 mg kanagliflozino, 4,6 %, vartojant 300 mg kanagliflozino, ir 1,9 %, vartojant placebo.

Siekiant įvertinti šių nepageidaujamų reakcijų rizikos veiksnius, buvo atlikta didesnė bendra pacientų, dalyvavusių aštuoniuose kontroliuojamuosiuose III fazės tyrimuose, kuriuose buvo tirtos abi kanagliflozino dozės, duomenų analizė (n = 9 439). Šios bendros analizės duomenimis, kilpinius diuretikus vartojantiems pacientams, pacientams, kurių pradinis aGFG buvo nuo 30 ml/min./1,73 m² iki < 60 ml/min./1,73 m², bei 75 metų ir vyresniems pacientams šių nepageidaujamų reakcijų dažnis dažniausiai buvo didesnis. Dažnis kilpinius diuretikus vartojantiems pacientams buvo 3,2 %, vartojant 100 mg kanagliflozino, ir 8,8 %, vartojant 300 mg kanagliflozino, palyginti su 4,7 % kontrolinėje grupėje. Pacientams, kurių pradinis aGFG buvo nuo 30 ml/min./1,73 m² iki < 60 ml/min./1,73 m², dažnis buvo 4,8 %, vartojant 100 mg kanagliflozino, ir 8,1 %, vartojant 300 mg kanagliflozino, palyginti su 2,6 % kontrolinėje grupėje. Dažnis 75 metų ir vyresniems pacientams buvo 4,9 %, vartojant 100 mg kanagliflozino, ir 8,1 %, vartojant 300 mg kanagliflozino, palyginti su 2,6 % kontrolinėje grupėje.

vartojant 100 mg kanagliflozino, ir 8,7 %, vartojant 300 mg kanagliflozino, palyginti su 2,6 % kontrolinėje grupėje (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Tikslinio kardiovaskulinio tyrimo ir didesnės bendros analizės duomenimis, gydymo nutraukimo dėl nepageidaujamų reakcijų, susijusių su skysčių trūkumu organizme, ir sunkių nepageidaujamų reakcijų, susijusių su skysčių trūkumu organizme, atvejų vartojant kanagliflozino nepadaugėjo.

Hipoglikemija pagalbinio gydymo kartu su insulinu ar insulino sekreciją skatinančiais vaistinėmis 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 kandidamikozė (įskaitant grybelių sukeltas vulvos ir makšties infekcines ligas) pasireiškė atitinkamai 10,4 % ir 11,4 % moteriškos lyties pacienčių, gydytų 100 mg kanaglifloziniu ir 300 mg kanaglifloziniu, palyginti su 3,2 % placebo vartojusių moteriškos lyties pacienčių. Dauguma pranešimų apie vulvos ir makšties kandidamikozę gauta per pirmuosius keturis gydymo kanaglifloziniu 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).

Buvo pranešta, kad kandidamikozinis balanitas ar balanopostitas pasireiškė atitinkamai 4,2 % ir 3,7 % vyriškos lyties pacientų, gydytų 100 mg kanaglifloziniu ir 300 mg kanaglifloziniu, palyginti su 0,6 % vyriškos lyties pacientais, vartojusiais placebo. Daugiau kaip viena infekcinė liga buvo diagnozuota 0,9 % kanaglifloziną vartojusių vyriškos lyties pacientų. Iš viso 0,5 % vyriškos lyties pacientų nutraukė kanagliflozino vartojimą dėl kandidamikozinio balanito ar balanopostito. Retais atvejais buvo pranešta apie fimozę ir kartais buvo atliktas apipjaustymas (žr. 4.4 skyrių).

Šlapimo takų infekcijos

Apie šlapimo organų infekcines ligas dažniau buvo pranešta, vartojant 100 mg ir 300 mg kanaglifloziną (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. Tiriamieji reagavo į įprastą gydymą, tęsdami gydymą kanaglifloziniu.

Kaulų lūžis

Kardiovaskulinio tyrimo, kuriame dalyvavo 4 327 pacientai, kuriems buvo širdies ir kraujagyslių liga arba didelė rizika ja susirgti, metu kaulų lūžio dažnis buvo 1,6, 1,6 ir 1,1 atvejo per 100 paciento metų, atitinkamai vartojusių kanagliflozino 100 mg, 300 mg ir placebo grupėse; lūžio disbalansas pradžioje atsiradavo per pirmąsias 26 gydymo savaites. Kitų II tipo cukrinio diabeto gydymo kanaglifloziniu tyrimų, kuriuose dalyvavo maždaug 5 800 cukriniu diabetu sergančių pacientų, metu nebuvo pastebėta kokio nors kaulų lūžio rizikos skirtumo, palyginti su kontrole. Po 104 savaičių gydymo kanagliflozinas kaulų mineralų tankio nepalankiai neveikė.

Ypatingos populiacijos

Senyviems (≥ 65 metų) pacientams

Remiantis bendra aštuonių placebo kontroliuojamųjų ir aktyviai kontroliuojamųjų tyrimų duomenų analize, 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 dažnis buvo atitinkamai 4,9 %, 8,7 % ir 2,6 %, vartojant 100 mg kanagliflozino,

300 mg kanagliflozino ir kontrolinėje grupėje. Buvo pranešta apie aGFG sumažėjimą -3,6 % ir -5,2 %, vartojant 100 mg kanagliflozino ir 300 mg kanagliflozino, palyginti su kontrole grupe (-3,0 %) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi (aGFG yra < 60 ml/min./1,73 m² arba Kl_{Kr} yra < 60 ml per min.)

Pacientams, kurių pradinis aGFG buvo < 60 ml/min./1,73 m² arba Kl_{Kr} buvo < 60 ml per min., nepageidaujamos reakcijos, susijusios su skysčių trūkumu organizme (pvz., nuo padėties priklausomas galvos svaigimas, ortostatinė hipotenzija, hipotenzija), pasireiškė dažniau: dažnis buvo atitinkamai 4,7 %, 8,1 % ir 1,5 %, vartojant 100 mg kanagliflozino, 300 mg kanagliflozino ir placebo (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Kalio koncentracijos serume padidėjimo bendrasis dažnis buvo didesnis pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas: dažnis buvo atitinkamai 7,5 %, 12,3 % ir 8,1 %, vartojant 100 mg kanagliflozino, 300 mg kanagliflozino ir placebo. Padidėjimas dažniausiai buvo laikinas ir specialaus gydymo neprireikė.

Vartojant abi kanagliflozino dozes, buvo stebėtas kreatinino koncentracijų serume padidėjimas 10-11 % ir KŠA koncentracijų padidėjimas maždaug 12 %. Pacientų, kuriems pasireiškė didesnis aGFG (> 30 %) sumažėjimas bet kuriuo laiku, procentinė dalis buvo atitinkamai 9,3 %, 12,2 % ir 4,9 %, vartojant 100 mg kanagliflozino, 300 mg kanagliflozino ir placebo. Tyrimo vertinamosios baigties metu toks sumažėjimas buvo nustatytas 3,0 % pacientų, gydytų 100 mg kanagliflozino, 4,0 %, vartojantiems 300 mg kanagliflozino, ir 3,3 %, vartojančių placebo (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santykiu. 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 savaičių paprastai toleravo gerai.

Gydymas

Perdozavimo atveju tikslinga taikyti įprastas palaikomojo priemones (pvz., neabsorbuotos medžiagos šalinimas iš virškinimo trakto, klinikinės būklės stebėjimas ir, jeigu reikia, klinikinė priemonių taikymas). Tik nežymus kiekis kanagliflozino pašalinamas 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, kiti gliukozės koncentracijas kraujyje mažinantys vaistai, išskyrus insulinus, ATC kodas – A10BX11.

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,

slopinamas *SGLT2*, mažina filtruotos gliukozės reabsorbciją 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 kolorijų 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.

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 savaitių 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

Iš viso 10 285 pacientai, sergantys II tipo diabetu, dalyvavo devyniuose 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, 4 % juodaodžių ir 8 % kitų grupių. 16 % pacientų buvo ispanai. Maždaug 58 % pacientų buvo vyrai. Pacientai buvo vidutiniškai 59,6 metų (kitimo sritis nuo 21 metų iki 96 metų), tarp jų 3 082 pacientai buvo 65 metų ar vyresni ir 510 pacientų buvo 75 metų ar vyresni. 58 % pacientų kūno masės indeksas (KMI) buvo $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Klinikinio vystymo programos duomenimis, buvo tirti 1 085 pacientai, kurių pradinis aGFG buvo nuo 30 ml/min./1,73 m² iki < 60 ml/min./1,73 m².

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 (lentelė

Nr. 2). Apskritai kanagliflozinas sukėlė kliniškai ir statistiškai reikšmingą ($p < 0,001$) poveikį, palyginti su placebo, atsižvelgiant į glikemijos kontrolę, įskaitant HbA_{1c}, procentinę dalį pacientų, kurie pasiekė HbA_{1c} < 7 %, gliukozės koncentracijos plazmoje pokyčius nuo pradinės gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius (GKN) iki gliukozės koncentracijos plazmoje, praėjus 2 valandoms po pavalgymo (GKP). Be to, buvo pastebėtas kūno masės ir sistolinio kraujospūdžio sumažėjimas, palyginti su placebo.

Lentelė Nr. 2. Placebu kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų veiksmingumo duomenys^a

Monoterapija (26 savaitės)			
	Kanagliflozinas		Placebas (n = 192)
	100 mg (n = 195)	300 mg (n = 197)	
HbA_{1c} (%)			
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 ^b (-1,09; -0,73)	-1,16 ^b (-1,34; -0,98)	N/D ^c
Pacientai (%), kurie pasiekė HbA_{1c} < 7 %	44,5 ^b	62,4 ^b	20,6
Kūno masė			
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 ^b (-2,9; -1,6)	-3,3 ^b (-4,0; -2,6)	N/D ^c
Gydymas dviem vaistiniaisiais preparatais kartu su metforminu (26 savaitės)			
	Kanagliflozinas + metforminas		Placebas + metforminas (n = 183)
	100 mg (n = 368)	300 mg (n = 367)	
HbA_{1c} (%)			
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 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/D ^c
Pacientai (%), kurie pasiekė HbA_{1c} < 7 %	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Kūno masė			
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 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/D ^c
Gydymas trimis vaistiniaisiais preparatais kartu su metforminu ir sulfonilurėjos dariniu (26 savaitės)			
	Kanagliflozinas + metforminas ir sulfonilurėjos darinys		Placebas + metforminas ir sulfonilurėjos darinys (n = 156)
	100 mg (n = 157)	300 mg (n = 156)	
HbA_{1c} (%)			
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 ^b (-0,90;-0,52)	-0,92 ^b (-1,11;-0,73)	N/D ^c
Pacientai (%), kurie pasiekė HbA_{1c} < 7 %	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Kūno masė			
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 ^b (-2,1;-0,7)	-2,0 ^b (-2,7;-1,3)	N/D ^c
Papildomas gydymas kartu su insulinu^d (18 savaičių)			
	Kanagliflozinas + insulinas		Placebas + insulinas (n = 565)
	100 mg (n = 566)	300 mg (n = 587)	
HbA_{1c} (%)			
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) (97,5 % PI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/D ^c
Pacientai (%), kurie pasiekė HbA_{1c} < 7 %	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Kūno masė			
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 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/D ^c

^a Bent vienas numatytų gydyti pacientų populiacijos stebėjimas tyrimo metu prieš skiriant neatidėliotiną glikemijos gydymą.

^b $p < 0,001$, palyginti su placebo.

^c Nėra duomenų.

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

Be pirmiau nurodytų tyrimų, glikeminis veiksmingumas, stebėtas 18 savaičių trukmės gydymo dviem vaistiniaisiais preparatais kartu su sulfonilurėjos dariniu tyrimo dalyje ir 26 savaičių trukmės gydymo trimis vaistiniaisiais 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 vaistiniaisiais preparatais kartu su metforminu, ir palygintas su sitagliptinu, skiriant gydymą trimis vaistiniaisiais preparatais kartu su metforminu ir sulfonilurėjos dariniu (lentelė Nr. 3). Skiriant gydymą dviem vaistiniaisiais preparatais kartu su metforminu, 100 mg kanagliflozinas panašiai sumažino HbA_{1c} nuo pradinio rodmens, o 300 mg daugiau sumažino ($p < 0,05$) HbA_{1c}, 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 vaistiniaisiais 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_{1c}, 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.

Lentelė Nr. 3. Aktyviai kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų veiksmingumo duomenys^a

Palyginti su glimepiridu, skiriant gydymą dviem vaistiniais preparatais kartu su metforminu (52 savaitės)			
	Kanagliflozinas + metforminas		Glimepiridas (titruotas) + metforminas (n = 482)
	100 mg (n = 483)	300 mg (n = 485)	
HbA_{1c} (%)			
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 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/D ^c
Pacientai (%), kurie pasiekė HbA_{1c} < 7 %	53,6	60,1	55,8
Kūno masė			
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 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/D ^c
Palyginti su sitagliptinu, skiriant gydymą trimis vaistiniais preparatais kartu su metforminu ir sulfonilurėjos dariniu (52 savaitės)			
	300 mg kanagliflozino + metforminas ir sulfonilurėjos darinys (n = 377)		100 mg sitagliptino + metforminas ir sulfonilurėjos darinys (n = 378)
HbA_{1c} (%)			
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 ^b (-0,50; -0,25)		N/D ^c
Pacientai (%), kurie pasiekė HbA_{1c} < 7 %	47,6		35,3
Kūno masė			
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 ^d (-3,3; -2,2)		N/D ^c

^a Bent vienas numatytų gydyti pacientų populiacijos stebėjimas tyrimo metu prieš skiriant neatidėliotą glikemijos gydymą.

^b p<0,05.

^c Nėra duomenų.

^d p<0,001.

Ypatingos populiacijos

Atlikti trys tyrimai su ypatingų populiacijų pacientais (senyvais pacientais, pacientais, kurių aGFG yra nuo 30 ml/min./1,73 m² iki < 50 ml/min./1,73 m², 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).

Senyvi pacientai

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_{1c}, palyginti su placebo (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Pacientai, kurių aGFG yra nuo 45 ml/min./1,73 m² iki < 60 ml/min./1,73 m²

Bendros pacientų ($n = 721$), kurių pradinis aGFG buvo nuo 45 ml/min./1,73 m² iki < 60 ml/min./1,73 m², analizės duomenimis, kanagliflozinas sukėlė kliniškai reikšmingą HbA_{1c} 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 m² iki < 60 ml/min./1,73 m², gydytiems 100 mg ir 300 mg kanagliflozino, pasireiškė atitinkamai -1,8 % ir -2,0 % procentinio kūno masės pokyčio vidurkio pagerėjimas, palyginti su placebo.

Dauguma pacientų, kurių pradinis aGFG buvo nuo 45 ml/min./1,73 m² iki < 60 ml/min./1,73 m², vartojo insuliną ir (arba) sulfonilurėjos darinį (85 % [614 iš 721]). 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 vaistiniais 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 vaistiniais 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 koncentracijų kitimų po pavalgymo.

Kūno svoris

100 mg ir 300 mg kanagliflozino, skiriant monoterapiją ir gydymą dviem ar trimis vaistiniais 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, vartojamu kartu su metforminu ir sulfonilurėjos dariniu (0,3 %).

Pacientų ($n = 208$), dalyvavusių aktyviai kontroliuojamajame gydymo dviem vaistiniais 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, pogrupio 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.

Kardiovaskulinis saugumas

Buvo atlikta prieš tyrimą numatyta tarpinė II ir III fazės klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo 9 632 pacientai, sergantys II tipo diabetu, įskaitant 4 327 pacientus (44,9 %), sergančius kardiovaskuline liga arba turinčius didelę kardiovaskulinės ligos riziką, kurie dalyvauja tebevykstančiame širdies ir kraujagyslių tyrime, išnagrinėtų didžiųjų kardiovaskulinių reiškinių metaanalizė. Bendrosios svarbiausios vertinamosios baigties (laikotarpio iki vertinamosios baigties, kuri gali būti kardiovaskulinės mirties reiškinys, nemirtinas insultas, nemirtinas miokardo infarktas ir nestabilioji krūtinės angina, dėl kurios prireikė gydymo ligoninėje) santykinė rizika vartojant kanaglifloziną (bendrai analizuojant abi dozes), palyginti su aktyviu palyginamuoju preparatu ir placebo, buvo 0,91 (95 % PI: 0,68; 1,22); todėl kardiovaskulinės rizikos padidėjimo vartojant kanaglifloziną, palyginti su placebo, įrodymų negauta. Santykinė rizika vartojant 100 mg ir 300 mg dozes buvo panaši.

Kraujospūdis

Placebu kontroliuojamųjų tyrimų duomenimis, gydymas 100 mg ir 300 mg kanagliflozinu lėmė sistolinio kraujospūdžio vidutinį sumažėjimą atitinkamai -3,9 mmHg ir -5,3 mmHg, palyginti su placebo (-0,1 mmHg), ir mažesnę poveikį diastoliniam kraujospūdžiui, kurio vidutinis pokytis vartojant 100 mg ir 300 mg kanagliflozino buvo atitinkamai -2,1 mmHg ir -2,5 mmHg, palyginti su placebo (-0,3 mmHg). Pastebimų širdies plakimo dažnio pokyčių nebuvo.

Pacientai, kurių pradinis HbA_{1c} yra nuo $> 10\%$ iki $\leq 12\%$

Tyrimo dalyje su pacientais, kurių pradinis HbA_{1c} buvo nuo $> 10\%$ iki $\leq 12\%$ ir kuriems buvo skirta monoterapija kanagliflozinu, buvo nustatytas atitinkamai -2,13 % ir -2,56 % HbA_{1c} (nekoreguotas placebo) sumažėjimas nuo pradinio, vartojant 100 mg ir 300 mg kanagliflozino.

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 nevalgius. 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 valgį (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

Pasiskirstymas

Kanagliflozino pusiausvyros apykaitos vidutinis pasiskirstymo tūris po vienkartinės infuzijos į sveikų tiriamųjų veną buvo 119 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 [¹⁴C]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

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

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.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Palyginti su tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija yra normali, kanagliflozino C_{max} ir AUC_{∞} 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 (≥ 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

Atlikti tyrimai, kurie apibūdina kanagliflozino farmakokinetiką vaikų populiacijoje.

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 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

Kanagliflozinas neparodė jokio poveikio žiurkių 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 klinikines ekspozicijas skiriant atitinkamai 100 mg ir 300 mg dozes. Inkstų geldelės išsiplėtimas visiškai neatsitardė 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 gydomąją 300 mg dozę, 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 gydomąją 300 mg dozę, 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 gydomąsias 300 mg paros dozes. Remiantis ikiklinikinių 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 gydomąją 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 gydymą vyrų organizme nestimuliuoto LH koncentracijos nepadidėja.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Bevandenė laktozė
Mikrokristalinė celiuliozė
Hidroksipropilceliuliozė
Kroskarmelozės natrio druska
Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

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

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Polivinilchlorido / aluminio (PVC / aliuminio) perforuota vienadozė 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

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2013 m. lapkričio mėn. 15 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Invokana 300 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

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).

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 suaugusiesiems nuo 18 metų ir vyresniems, sergantiems II tipo cukriniu diabetu, glikemijos kontrolei gerinti.

Monoterapija

Kai vien dieta ir fiziniai pratimai tinkamai nereguliuoja glikemijos pacientams, kuriems metformino vartojimas laikomas netinkamu dėl netoleravimo ar kontraindikacijų.

Papildomas gydymas

Papildomas gydymas kartu su kitais gliukozės koncentraciją kraujyje mažinančiais vaistiniais preparatais, įskaitant insuliną, kai šie vaistiniai preparatai kartu su dieta ir fiziniiais pratimais neužtikrina tinkamos glikemijos kontrolės (esamus duomenis apie skirtingus papildomo gydymo būdus žr. 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius).

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 aGFG < 60 ml/min./1,73 m² arba Kl_{Kr} < 60 ml/min. ir kuriems reikia griežtesnės glikemijos kontrolės, dozę galima padidinti iki 300 mg per burną vartojamo kanagliflozino vieną kartą per parą (žr. toliau ir 4.4 skyrių).

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 vaistiniaisiais preparatais (pvz., sulfonilurėjos dariniais), apsvarsčius, galima skirti mažesnę insulino arba insulino sekreciją skatinančių vaistinių preparatų dozę, kad būtų mažesnė hipoglikemijos rizika (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Senyviems (≥ 65 metų) pacientams

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

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kurių aGFG yra nuo 60 ml/min./1,73 m² iki < 90 ml/min./1,73 m² arba Kl_{Kr} yra nuo 60 ml/min. iki < 90 ml per min., dozės koreguoti nereikia.

Kanagliflozino negalima pradėti vartoti pacientams, kurių aGFG < 60 ml/min./1,73 m² arba Kl_{Kr} < 60 ml/min. Pacientams, kurie toleruoja kanaglifloziną, kurių aGFG nuolat sumažėja labiau nei 60 ml/min./1,73 m² arba Kl_{Kr} 60 ml/min., kanagliflozino dozė turi būti koreguojama arba paliekama 100 mg vieną kartą per parą. Kanagliflozino vartojimas turi būti nutrauktas, jei aGFG nuolat yra mažiau 45 ml/min./1,73 m² arba Kl_{Kr} yra nuolat mažiau 45 ml per min. (žr. 4.4, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius).

Kanagliflozino taip pat negalima vartoti pacientams, kuriems yra galutinės stadijos inkstų liga (GSIL), arba dializuojamiems pacientams, nes nesitikima, kad vaistinis preparatas bus veiksmingas šios populiacijos pacientams (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

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 pavalgymą. 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

Bendra informacija

Invokana vartojimas pacientams, kurie serga I tipo diabetu, netirtas ir todėl tokiems pacientams šio vaistinio preparato vartoti nerekomenduojama.

Invokana negalima vartoti diabetinei ketoacidozei gydyti, nes vaistinis preparatas yra neveiksmingas.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Kanagliflozino efektyvumas 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 $< 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$ arba Kl_{Kr} yra $< 60 \text{ ml per min.}$, 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 $< 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$ arba Kl_{Kr} yra $< 60 \text{ ml per min.}$, taip pat kanagliflozino negalima vartoti pacientams, kurių aGFG yra $< 45 \text{ ml/min./1,73 m}^2$ arba Kl_{Kr} yra $< 45 \text{ ml per minutę}$ (žr. 4.2 skyrių). Kanagliflozino tyrimų su pacientais, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG yra $< 30 \text{ ml/min./1,73 m}^2$ arba Kl_{Kr} yra $< 30 \text{ ml per minutę}$) arba yra diagnozuota galutinės stadijos inkstų liga (GSIL), neatlikta.

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.
- Jeigu inkstų funkcija artėja prie vidutinio sunkumo sutrikimo, reikia tikrinti ne rečiau kaip 2-4 kartus per metus. Jeigu nuolat randama susilpnėjusi inkstų funkcija, kai aGFG yra mažesnis kaip $45 \text{ ml/min./1,73 m}^2$ arba Kl_{Kr} yra $< 45 \text{ ml per minutę}$, gydymą kanagliflozinu reikia nutraukti.

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). Kontroluojamųjų 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, diuretikais vartojantiems pacientams arba vyresniems pacientams (≥ 65 metų amžiaus) (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Pradėjus gydymą kanagliflozinu, 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 kanagliflozinu 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 kanagliflozinu pacientams, kuriems gydymo kanagliflozinu metu pasireiškia skysčių trūkumas organizme, kol būklė sureguliuojama. Nutraukus gydymą, reikia spręsti dėl dažnesnio gliukozės koncentracijų stebėjimo.

Diabetinė ketoacidozė

Klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato registracijos buvo pranešta apie retus diabetinės ketoacidozės (DKA) atvejus, įskaitant gyvybei pavojingus atvejus, pasireiškusius *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 mmol/l [250 mg/dl]). Nežinoma, ar vartojant didesnes kanagliflozino dozes, DKA tikimybė padidėja.

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 kanagliflozinu reikia nedelsiant nutraukti.

Pacientų, kurie guldomi į ligoninę didelės apimties chirurginei procedūrai arba dėl ūminio sunkaus sveikatos sutrikimo, gydymą reikia pertraukti. Abiem atvejais gydymą kanagliflozinu galima atnaujinti iš karto, 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., II tipo cukriniu diabetu sergantys pacientai, turintys mažą C peptido rodmenį, arba latentiniu autoimuniniu diabetu [LADS] sergantys suaugę pacientai, arba pankreatitu persirgę pacientai), pacientai, kurie turi būklių, dėl kurių yra sumažėjęs maisto suvartojimas arba pasireiškia sunki dehidratacija, 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.

Hematokrito padidėjimas

Hematokrito padidėjimas buvo stebėtas gydymo kanagliflozinu metu (žr. 4.8 skyrių), todėl jį reikia atsargiai skirti pacientams, 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 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. Retais atvejais buvo pranešta apie fimozę ir kartais buvo atliktas apipjaustymas. 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.

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, *Lapp* laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

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, efavirenas) gali sukelti kanagliflozino ekspozicijos sumažėjimą. Po kanagliflozino pavartojimo kartu su rifampicinu (įvairius aktyvios pernašos nešiklius ir vaistinių preparatų metabolizmą veikiančius fermentus sužadinantį vaistinis preparatas), buvo stebėtas atitinkamai 51 % ir 28 % kanagliflozino sisteminės ekspozicijos (*AUC*) ir didžiausios koncentracijos (C_{max}) sumažėjimas. Dėl tokio kanagliflozino ekspozicijos sumažėjimo gali sumažėti veiksmingumas.

Jeigu kartu su kanaglifloziniu 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 ≥ 60 ml/min./1,73 m² arba Cl_{Kr} yra ≥ 60 ml/min., ir reikia papildomai kontroliuoti glikemiją. Pacientams, kurių aGFG yra nuo 45 ml/min./1,73 m² iki < 60 ml/min./1,73 m² 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 kitokį gliukozės koncentraciją kraujyje mažinantį 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 levonorgestreslis), 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_{max} 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 kanaglifloziniu, 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 levonorgestrolio), gliubenklamido, paracetamolio, hidrochlorotiazido ar varfarino farmakokinetikai.

Vaisto poveikis laboratoriniams tyrimams

1,5–AG tyrimas

Invokana sukeltas padidėjęs gliukozės išsiskyrimas su šlapimu gali apgaulingai sumažinti 1,5–anhidroglucitolio (1,5–AG) kiekį 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 10 285 pacientams, kuriems diagnozuotas II tipo diabetas, įskaitant 3 139 pacientus, gydytus 100 mg kanagliflozinu, ir 3 506 pacientus, gydytus 300 mg kanagliflozinu, kurie vartojo vaistinį preparatą devynių dvigubai koduotų kontroliuojamųjų III fazės klinikinių tyrimų metu.

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 kanagliflozinu 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 kuriuos buvo pranešta, kad būtų nustatytos nepageidaujamos reakcijos (žr. lentelę Nr. 1) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Duomenys apie nepageidaujamas reakcijas lentelėje Nr. 1 yra pagrįsti pirmiau aprašytų keturių 26 savaitių trukmės placebu kontroliuojamųjų tyrimų (n = 2 313) 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 (OSK). 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).

Lentelė Nr. 1. Nepageidaujamų reakcijų (MedDRA) santrauka lentelėje, paremta placebu kontroliuojamaisiais tyrimais^a ir vaistui patekus į rinką

Organų sistemų klasės Dažnis	Nepageidaujama reakcija
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	
Labai dažni	Hipoglikemija, vartojant kartu su insulinu ar sulfonilurėjos dariniu
Nedažni	Dehidracija*
Reti	Diabetinė ketoacidozė**
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	
Nedažni	Nuo padėties priklausomas galvos svaigimas*, apalpinimas*
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	
Nedažni	Hipotenzija*, ortostatinė hipotenzija*
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	
Dažni	Vidurių užkietėjimas, troškulys ^b , pykinimas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	
Nedažni	Išbėrimas ^c , dilgėlinė
Nežinomas	Angioneurozinė edema ^d
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	
Nedažni	Kaulų lūžis ^e
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	
Dažni	Poliurija ar polakiurija ^f , šlapimo takų infekcija (vaistui patekus į rinką pranešta apie pielonefritą ir urosepsį)
Nedažni	Inkstų nepakankamumas (daugiausia skysčių netekimo sąlygomis)
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>	
Labai dažni	Vulvos ir makšties kandidamikozė**·g
Dažni	Balanitas ar balanopostitas**·h
<i>Tyrimai</i>	
Dažni	Dislipidemija ⁱ , padidėjęs hematokritas**·j

Nedažni	Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje ^{**k} , padidėjęs šlapalo kiekis kraujyje ^{**l} , padidėjęs kalio kiekis kraujyje ^{**m} , padidėjęs fosfato kiekis kraujyje ⁿ
---------	--

* Susijęs su skysčių trūkumu organizme (žr. 4.4 skyrių).

** Žr. 4.4 skyrių.

- ^a 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 rizika) saugumo duomenys dažniausiai atitiko šioje lentelėje nurodytas nepageidaujamas reakcijas.
- ^b Troškulys apima troškulio, burnos džiūvimo ir polidipsijos sąvokas.
- ^c Išbėrimas apima eritematozinio išbėrimo, generalizuoto išbėrimo, dėminio išbėrimo, makulopapulinio išbėrimo, papulinio išbėrimo, niežtinčiojo išbėrimo, pūslinio išbėrimo ir vezikulinio išbėrimo sąvokas.
- ^d Remiantis duomenimis kanagliflozinui patekus į rinką.
- ^e Kaulų lūžis nustatytas 0,7 % ir 0,6 % vartojusių atitinkamai 100 mg ir 300 mg kanagliflozino, palyginus su 0,3 % vartojusių placebo. Daugiau informacijos pateikiama žemiau skyriuje apie kaulų lūžį.
- ^f Poliurija ar polakiurija apima poliurijos, polakiurijos, skubaus poreikio pasišlapinti, šlapinimosi naktimis ir padidėjusio šlapimo išsiskyrimo sąvokas.
- ^g 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.
- ^h Balanitas ar balanopostitas apima balanito, balanopostito, kandidamikozinio balanito ir grybelių sukeltos lytinių organų infekcijos sąvokas.
- ⁱ 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 %.
- ^j 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.
- ^k 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.
- ^l 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.
- ^m 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.
- ⁿ 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

Nepageidaujamos reakcijos, susijusios su skysčių trūkumu organizme

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

Tikslinio kardiovaskulinio tyrimo, kuriame dažniausiai dalyvavo vyresni pacientai, kuriems diabeto komplikacijos buvo dažnesnės, duomenimis, nepageidaujamų reakcijų, susijusių su skysčių trūkumu organizme, dažnis buvo 2,8 %, vartojant 100 mg kanagliflozino, 4,6 %, vartojant 300 mg kanagliflozino, ir 1,9 %, vartojant placebo.

Siekiant įvertinti šių nepageidaujamų reakcijų rizikos veiksnius, buvo atlikta didesnė bendra pacientų, dalyvavusių aštuoniuose kontroliuojamuosiuose III fazės tyrimuose, kuriuose buvo tirtos abi kanagliflozino dozės, duomenų analizė (n = 9 439). Šios bendros analizės duomenimis, kilpinius diuretikus vartojantiems pacientams, pacientams, kurių pradinis aGFG buvo nuo 30 ml/min./1,73 m² iki < 60 ml/min./1,73 m², bei 75 metų ir vyresniems pacientams šių nepageidaujamų reakcijų dažnis dažniausiai buvo didesnis. Dažnis kilpinius diuretikus vartojantiems pacientams buvo 3,2 %, vartojant 100 mg kanagliflozino, ir 8,8 %, vartojant 300 mg kanagliflozino, palyginti su 4,7 % kontrolinėje grupėje. Pacientams, kurių pradinis aGFG buvo nuo 30 ml/min./1,73 m² iki < 60 ml/min./1,73 m², dažnis buvo 4,8 %, vartojant 100 mg kanagliflozino, ir 8,1 %, vartojant 300 mg kanagliflozino, palyginti su 2,6 % kontrolinėje grupėje. Dažnis 75 metų ir vyresniems pacientams buvo 4,9 %,

vartojant 100 mg kanagliflozino, ir 8,7 %, vartojant 300 mg kanagliflozino, palyginti su 2,6 % kontrolinėje grupėje (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Tikslinio kardiovaskulinio tyrimo ir didesnės bendros analizės duomenimis, gydymo nutraukimo dėl nepageidaujamų reakcijų, susijusių su skysčių trūkumu organizme, ir sunkių nepageidaujamų reakcijų, susijusių su skysčių trūkumu organizme, atvejų vartojant kanagliflozino nepadaugėjo.

Hipoglikemija pagalbinio gydymo kartu su insulinu ar insulino sekreciją skatinančiais vaistinėmis 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 kandidamikozė (įskaitant grybelių sukeltas vulvos ir makšties infekcines ligas) pasireiškė atitinkamai 10,4 % ir 11,4 % moteriškos lyties pacienčių, gydytų 100 mg kanaglifloziniu ir 300 mg kanaglifloziniu, palyginti su 3,2 % placebo vartojusių moteriškos lyties pacienčių. Dauguma pranešimų apie vulvos ir makšties kandidamikozę gauta per pirmuosius keturis gydymo kanaglifloziniu 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).

Buvo pranešta, kad kandidamikozinis balanitas ar balanopostitas pasireiškė atitinkamai 4,2 % ir 3,7 % vyriškos lyties pacientų, gydytų 100 mg kanaglifloziniu ir 300 mg kanaglifloziniu, palyginti su 0,6 % vyriškos lyties pacientais, vartojusiais placebo. Daugiau kaip viena infekcinė liga buvo diagnozuota 0,9 % kanaglifloziną vartojusių vyriškos lyties pacientų. Iš viso 0,5 % vyriškos lyties pacientų nutraukė kanagliflozino vartojimą dėl kandidamikozinio balanito ar balanopostito. Retais atvejais buvo pranešta apie fimozę ir kartais buvo atliktas apipjaustymas (žr. 4.4 skyrių).

Šlapimo takų infekcijos

Apie šlapimo organų infekcines ligas dažniau buvo pranešta, vartojant 100 mg ir 300 mg kanaglifloziną (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. Tiriamieji reagavo į įprastą gydymą, tęsdami gydymą kanaglifloziniu.

Kaulų lūžis

Kardiovaskulinio tyrimo, kuriame dalyvavo 4 327 pacientai, kuriems buvo širdies ir kraujagyslių liga arba didelė rizika ja susirgti, metu kaulų lūžio dažnis buvo 1,6, 1,6 ir 1,1 atvejo per 100 paciento metų, atitinkamai vartojusių kanagliflozino 100 mg, 300 mg ir placebo grupėse; lūžio disbalansas pradžioje atsiradavo per pirmąsias 26 gydymo savaites. Kitų II tipo cukrinio diabeto gydymo kanaglifloziniu tyrimų, kuriuose dalyvavo maždaug 5 800 cukriniu diabetu sergančių pacientų, metu nebuvo pastebėta kokio nors kaulų lūžio rizikos skirtumo, palyginti su kontrole. Po 104 savaičių gydymo kanagliflozinas kaulų mineralų tankio nepalankiai neveikė.

Ypatingos populiacijos

Senyviems (≥ 65 metų) pacientams

Remiantis bendra aštuonių placebo kontroliuojamųjų ir aktyviai kontroliuojamųjų tyrimų duomenų analize, 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 dažnis buvo atitinkamai 4,9 %, 8,7 % ir 2,6 %, vartojant 100 mg kanagliflozino,

300 mg kanagliflozino ir kontrolinėje grupėje. Buvo pranešta apie aGFG sumažėjimą -3,6 % ir -5,2 %, vartojant 100 mg kanagliflozino ir 300 mg kanagliflozino, palyginti su kontroline grupe (-3,0 %) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi (aGFG yra < 60 ml/min./1,73 m² arba Kl_{Kr} yra < 60 ml per min.)

Pacientams, kurių pradinis aGFG buvo < 60 ml/min./1,73 m² arba Kl_{Kr} buvo < 60 ml per min., nepageidaujamos reakcijos, susijusios su skysčių trūkumu organizme (pvz., nuo padėties priklausomas galvos svaigimas, ortostatinė hipotenzija, hipotenzija), pasireiškė dažniau: dažnis buvo atitinkamai 4,7 %, 8,1 % ir 1,5 %, vartojant 100 mg kanagliflozino, 300 mg kanagliflozino ir placebo (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Kalio koncentracijos serume padidėjimo bendrasis dažnis buvo didesnis pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas: dažnis buvo atitinkamai 7,5 %, 12,3 % ir 8,1 %, vartojant 100 mg kanagliflozino, 300 mg kanagliflozino ir placebo. Padidėjimas dažniausiai buvo laikinas ir specialaus gydymo neprireikė.

Vartojant abi kanagliflozino dozes, buvo stebėtas kreatinino koncentracijų serume padidėjimas 10-11 % ir KŠA koncentracijų padidėjimas maždaug 12 %. Pacientų, kuriems pasireiškė didesnis aGFG (> 30 %) sumažėjimas bet kuriuo laiku, procentinė dalis buvo atitinkamai 9,3 %, 12,2 % ir 4,9 %, vartojant 100 mg kanagliflozino, 300 mg kanagliflozino ir placebo. Tyrimo vertinamosios baigties metu toks sumažėjimas buvo nustatytas 3,0 % pacientų, gydytų 100 mg kanagliflozino, 4,0 %, vartojantiems 300 mg kanagliflozino, ir 3,3 %, vartojančių placebo (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos 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 savaičių paprastai toleravo gerai.

Gydymas

Perdozavimo atveju tikslinga taikyti įprastas palaikomojo priemones (pvz., neabsorbuotos medžiagos šalinimas iš virškinimo trakto, klinikinės būklės stebėjimas ir, jeigu reikia, klinikinė priemonių taikymas). Tik nežymus kiekis kanagliflozino pašalinamas 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, kiti gliukozės koncentracijas kraujyje mažinantys vaistai, išskyrus insulinus, ATC kodas – A10BX11.

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,

slopinamas *SGLT2*, mažina filtruotos gliukozės reabsorbciją 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 kolorijų 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.

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 išsilaikė per 26 savaitių 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

Iš viso 10 285 pacientai, sergantys II tipo diabetu, dalyvavo devyniuose 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, 4 % juodaodžių ir 8 % kitų grupių. 16 % pacientų buvo ispanai. Maždaug 58 % pacientų buvo vyrai. Pacientai buvo vidutiniškai 59,6 metų (kitimo sritis nuo 21 metų iki 96 metų), tarp jų 3 082 pacientai buvo 65 metų ar vyresni ir 510 pacientų buvo 75 metų ar vyresni. 58 % pacientų kūno masės indeksas (KMI) buvo $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Klinikinio vystymo programos duomenimis, buvo tirti 1 085 pacientai, kurių pradinis aGFG buvo nuo 30 ml/min./1,73 m² iki < 60 ml/min./1,73 m².

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 (lentelė

Nr. 2). Apskritai kanagliflozinas sukėlė kliniškai ir statistiškai reikšmingą ($p < 0,001$) poveikį, palyginti su placebo, atsižvelgiant į glikemijos kontrolę, įskaitant HbA_{1c}, procentinę dalį pacientų, kurie pasiekė HbA_{1c} < 7 %, gliukozės koncentracijos plazmoje pokyčius nuo pradinės gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius (GKN) iki gliukozės koncentracijos plazmoje, praėjus 2 valandoms po pavalgymo (GKP). Be to, buvo pastebėtas kūno masės ir sistolinio kraujospūdžio sumažėjimas, palyginti su placebo.

Lentelė Nr. 2. Placebu kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų veiksmingumo duomenys^a

Monoterapija (26 savaitės)			
	Kanagliflozinas		Placebas (n = 192)
	100 mg (n = 195)	300 mg (n = 197)	
HbA_{1c} (%)			
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 ^b (-1,09; -0,73)	-1,16 ^b (-1,34; -0,98)	N/D ^c
Pacientai (%), kurie pasiekė HbA_{1c} < 7 %	44,5 ^b	62,4 ^b	20,6
Kūno masė			
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 ^b (-2,9; -1,6)	-3,3 ^b (-4,0; -2,6)	N/D ^c
Gydymas dviem vaistiniais preparatais kartu su metforminu (26 savaitės)			
	Kanagliflozinas + metforminas		Placebas + metforminas (n = 183)
	100 mg (n = 368)	300 mg (n = 367)	
HbA_{1c} (%)			
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 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/D ^c
Pacientai (%), kurie pasiekė HbA_{1c} < 7 %	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Kūno masė			
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 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/D ^c
Gydymas trimis vaistiniais preparatais kartu su metforminu ir sulfonilurėjos dariniu (26 savaitės)			
	Kanagliflozinas + metforminas ir sulfonilurėjos darinys		Placebas + metforminas ir sulfonilurėjos darinys (n = 156)
	100 mg (n = 157)	300 mg (n = 156)	
HbA_{1c} (%)			
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 ^b (-0,90;-0,52)	-0,92 ^b (-1,11;-0,73)	N/D ^c
Pacientai (%), kurie pasiekė HbA_{1c} < 7 %	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Kūno masė			
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 ^b (-2,1;-0,7)	-2,0 ^b (-2,7;-1,3)	N/D ^c
Papildomas gydymas kartu su insulinu^d (18 savaičių)			
	Kanagliflozinas + insulinas		Placebas + insulinas (n = 565)
	100 mg (n = 566)	300 mg (n = 587)	
HbA_{1c} (%)			
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) (97,5 % PI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/D ^c
Pacientai (%), kurie pasiekė HbA_{1c} < 7 %	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Kūno masė			
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 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/D ^c

^a Bent vienas numatytų gydyti pacientų populiacijos stebėjimas tyrimo metu prieš skiriant neatidėliotiną glikemijos gydymą.

^b $p < 0,001$, palyginti su placebo.

^c Nėra duomenų.

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

Be pirmiau nurodytų tyrimų, glikeminis veiksmingumas, stebėtas 18 savaičių trukmės gydymo dviem vaistiniaisiais preparatais kartu su sulfonilurėjos dariniu tyrimo dalyje ir 26 savaičių trukmės gydymo trimis vaistiniaisiais 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 vaistiniaisiais preparatais kartu su metforminu, ir palygintas su sitagliptinu, skiriant gydymą trimis vaistiniaisiais preparatais kartu su metforminu ir sulfonilurėjos dariniu (lentelė Nr. 3). Skiriant gydymą dviem vaistiniaisiais preparatais kartu su metforminu, 100 mg kanagliflozinas panašiai sumažino HbA_{1c} nuo pradinio rodmens, o 300 mg daugiau sumažino ($p < 0,05$) HbA_{1c}, 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 vaistiniaisiais 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_{1c}, 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.

Lentelė Nr. 3. Aktyviai kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų veiksmingumo duomenys^a

Palyginti su glibepiridu, skiriant gydymą dviem vaistiniais preparatais kartu su metforminu (52 savaitės)			
	Kanagliflozinas + metforminas		Glibepiridas (titruotas) + metforminas (n = 482)
	100 mg (n = 483)	300 mg (n = 485)	
HbA_{1c} (%)			
Pradinis (vidurkis)	7,78	7,79	7,83
Pokytis, palyginti su pradiniu (koreguotas vidurkis)	-0,82	-0,93	-0,81
Skirtumas, palyginti su glibepiridu (koreguotas vidurkis) (95 % PI)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/D ^c
Pacientai (%), kurie pasiekė HbA_{1c} < 7 %	53,6	60,1	55,8
Kūno masė			
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 glibepiridu (koreguotas vidurkis) (95 % PI)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/D ^c
Palyginti su sitagliptinu, skiriant gydymą trimis vaistiniais preparatais kartu su metforminu ir sulfonilurėjos dariniu (52 savaitės)			
	300 mg kanagliflozino + metforminas ir sulfonilurėjos darinys (n = 377)		100 mg sitagliptino + metforminas ir sulfonilurėjos darinys (n = 378)
HbA_{1c} (%)			
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 ^b (-0,50; -0,25)		N/D ^c
Pacientai (%), kurie pasiekė HbA_{1c} < 7 %	47,6		35,3
Kūno masė			
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 ^d (-3,3; -2,2)		N/D ^c

^a Bent vienas numatytų gydyti pacientų populiacijos stebėjimas tyrimo metu prieš skiriant neatidėliotą glikemijos gydymą.

^b p<0,05.

^c Nėra duomenų.

^d p<0,001.

Ypatingos populiacijos

Atlikti trys tyrimai su ypatingų populiacijų pacientais (senyvais pacientais, pacientais, kurių aGFG yra nuo 30 ml/min./1,73 m² iki < 50 ml/min./1,73 m², 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).

Senyvi pacientai

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_{1c}, palyginti su placebo (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Pacientai, kurių aGFG yra nuo 45 ml/min./1,73 m² iki < 60 ml/min./1,73 m²

Bendros pacientų ($n = 721$), kurių pradinis aGFG buvo nuo 45 ml/min./1,73 m² iki < 60 ml/min./1,73 m², analizės duomenimis, kanagliflozinas sukėlė kliniškai reikšmingą HbA_{1c} 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 m² iki < 60 ml/min./1,73 m², gydytiems 100 mg ir 300 mg kanagliflozino, pasireiškė atitinkamai -1,8 % ir -2,0 % procentinio kūno masės pokyčio vidurkio pagerėjimas, palyginti su placebo.

Dauguma pacientų, kurių pradinis aGFG buvo nuo 45 ml/min./1,73 m² iki < 60 ml/min./1,73 m², vartojo insuliną ir (arba) sulfonilurėjos darinį (85 % [614 iš 721]). 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 vaistiniais 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 vaistiniais 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 koncentracijų kitimų po pavalgymo.

Kūno svoris

100 mg ir 300 mg kanagliflozino, skiriant monoterapiją ir gydymą dviem ar trimis vaistiniais 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, vartojamu kartu su metforminu ir sulfonilurėjos dariniu (0,3 %).

Pacientų ($n = 208$), dalyvavusių aktyviai kontroliuojamajame gydymo dviem vaistiniais 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, pogrupio 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.

Kardiovaskulinis saugumas

Buvo atlikta prieš tyrimą numatyta tarpinė II ir III fazės klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo 9 632 pacientai, sergantys II tipo diabetu, įskaitant 4 327 pacientus (44,9 %), sergančius kardiovaskuline liga arba turinčius didelę kardiovaskulinės ligos riziką, kurie dalyvauja tebevykstančiame širdies ir kraujagyslių tyrime, išnagrinėtų didžiųjų kardiovaskulinių reiškinių metaanalizė. Bendrosios svarbiausiosios vertinamosios baigties (laikotarpio iki vertinamosios baigties, kuri gali būti kardiovaskulinės mirties reiškinys, nemirtinas insultas, nemirtinas miokardo infarktas ir nestabilioji krūtinės angina, dėl kurios prireikė gydymo ligoninėje) santykinė rizika vartojant kanaglifloziną (bendrai analizuojant abi dozes), palyginti su aktyviu palyginamuoju preparatu ir placebo, buvo 0,91 (95 % PI: 0,68; 1,22); todėl kardiovaskulinės rizikos padidėjimo vartojant kanaglifloziną, palyginti su placebo, įrodymų negauta. Santykinė rizika vartojant 100 mg ir 300 mg dozes buvo panaši.

Kraujospūdis

Placebu kontroliuojamųjų tyrimų duomenimis, gydymas 100 mg ir 300 mg kanagliflozinu lėmė sistolinio kraujospūdžio vidutinį sumažėjimą atitinkamai -3,9 mmHg ir -5,3 mmHg, palyginti su placebo (-0,1 mmHg), ir mažesnę poveikį diastoliniam kraujospūdžiui, kurio vidutinis pokytis vartojant 100 mg ir 300 mg kanagliflozino buvo atitinkamai -2,1 mmHg ir -2,5 mmHg, palyginti su placebo (-0,3 mmHg). Pastebimų širdies plakimo dažnio pokyčių nebuvo.

Pacientai, kurių pradinis HbA_{1c} yra nuo $> 10\%$ iki $\leq 12\%$

Tyrimo dalyje su pacientais, kurių pradinis HbA_{1c} buvo nuo $> 10\%$ iki $\leq 12\%$ ir kuriems buvo skirta monoterapija kanagliflozinu, buvo nustatytas atitinkamai -2,13 % ir -2,56 % HbA_{1c} (nekoreguotas placebo) sumažėjimas nuo pradinio, vartojant 100 mg ir 300 mg kanagliflozino.

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 nevalgius. 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 valgį (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

Pasiskirstymas

Kanagliflozino pusiausvyros apykaitos vidutinis pasiskirstymo tūris po vienkartinės infuzijos į sveikų tiriamųjų veną buvo 119 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 [¹⁴C]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

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

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.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Palyginti su tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija yra normali, kanagliflozino C_{max} ir AUC_{∞} 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 (≥ 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

Atlikti tyrimai, kurie apibūdina kanagliflozino farmakokinetiką vaikų populiacijoje.

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 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

Kanagliflozinas neparodė jokio poveikio žiurkių 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. Vaikings 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 jokio 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 neatsitardė 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 gydomąją 300 mg dozę, 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 gydomąją 300 mg dozę, 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 gydomąsias 300 mg paros dozes. Remiantis ikiklinikinių 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 gydomąją 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, kanagliflozinu gydomų vyrų organizme nestimuliuoto LH koncentracijos nepadidėja.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Bevandenė laktozė
Mikrokristalinė celiuliozė
Hidroksipropilceliuliozė
Kroskarmeliozės natrio druska
Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Polivinilo alkoholis
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis 3350
Talkas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Polivinilchlorido / aluminio (PVC / aliuminio) perforuota vienadozė 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

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2013 m. lapkričio mėn. 15 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

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos. Vėliau registruotojas periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

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.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

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 plėvele dengtoje tabletėje yra toks kanagliflozino hemihidrato kiekis, kuris atitinka 100 mg kanagliflozino.

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

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 VAISTINĮ PREPARATĄ 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 tablečių)
EU/1/13/884/002 (100 mg - 30 tablečių)
EU/1/13/884/003 (100 mg - 90 tablečių)
EU/1/13/884/004 (100 mg - 100 tablečių)
EU/1/13/884/005 (300 mg - 10 tablečių)
EU/1/13/884/006 (300 mg - 30 tablečių)
EU/1/13/884/007 (300 mg - 90 tablečių)
EU/1/13/884/008 (300 mg - 100 tablečių)

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

invokana 100 mg
invokana 300 mg

**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

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

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.

„Gliukozės kiekį kraujyje mažinantys vaistai“ yra vaistai, kuriais gydomi suaugusieji, sergantys II tipo diabetu.

Šis vaistas veikia didindamas iš organizmo su šlapimu šalinamo cukraus kiekį. Jis mažina cukraus kiekį kraujyje.

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 šį vaistą ir gydymo juo metu:

- ką galėtumėte daryti, kad išvengti dehidratacijos.
- jeigu sergate I tipo diabetu (organizme visai nesigamina insulino). 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 iškvepiamo oro kvapas, salsvas ar metalo prieskonis burnoje arba pakitęs šlapimo ar prakaito kvapas, nedelsiant kreipkitės į gydytoją arba artimiausią ligoninę. Tai gali būti „diabetinės ketoacidozės“ požymiai – 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 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 skyriaus „Galimas šalutinis poveikis“ pradžioje 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);
 - cholestiraminą (vaistą, vartojamą cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti). Žr. 3 skyrių „Kaip vartoti Invokana“;
 - 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, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

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 tabletę 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 tabletę užsigerdami puse stiklinės vandens.
- Galite tabletę gerti pavalgę arba nevalgę. Geriausia suvartoti tabletę prieš pirmą dienos valgymą.
- Pasistenkite 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.

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 kiek galima greičiau kreipkitės į gydytoją, jeigu Jums pasireiškia kuris nors toliau išvardytas sunkus šalutinis poveikis:

Dehidracija (nedažnas, gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- pernelyg didelis skysčių pašalinimas iš organizmo (dehidracija). 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;
- apalpimas (alpimas) arba galvos svaigimas arba nualpimas atsistojant;
- labai stiprus burnos džiūvimas arba lipnumas burnoje, labai didelis troškulys;
- labai didelio silpnumo ar nuovargio jautimas;
- mažas išskiriamo šlapimo kiekis arba visiškai šlapimo neišsiskyrimas;
- dažnas širdies plakimas.

Nedelsiant susisiekite su gydytoju arba kreipkitės į artimiausią ligoninę, jeigu Jums pasireiškė bet koks toliau išvardytas šalutinis poveikis.

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

Tai yra diabetinės ketoacidozės požymiai (taip pat žr. 2 skyrių „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“):

- 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 iškvepiamo oro kvapas, salsvas ar metalo prieskonis burnoje arba pakitęs šlapimo ar prakaito kvapas.

Tai gali pasireikšti nepriklausomai nuo gliukozės koncentracijos kraujyje. Gydytojas gali nuspręsti laikinai ar visam laikui nutraukti gydymą Invokana.

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.

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);
- šlapimo takų infekcijos;
- šlapinimosi pokyčiai (įskaitant dažnesnį šlapinimąsi arba šlapinimąsi didesniais kiekiais, poreikį skubiai pasišlapinti, poreikį šlapintis naktimis);
- vidurių užkietėjimas;
- troškulio jutimas;
- 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 (kreatinino ar šlapalo) arba kalio koncentracijos pokyčius;
- kraujo tyrimuose gali būti nustatytas fosfatazės aktyvumo padidėjimas;
- kaulų lūžis;
- inkstų nepakankamumas (daugiausia kaip pasekmė per didelio skysčio praradimo Jūsų organizme).

Nežinomas

- sunki alerginė reakcija (gali būti veido, lūpų, burnos, liežuvio ar gerklės patinimas, galintis apsunkinti kvėpavimą ar rijimą).

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 100 mg arba 300 mg kanagliflozino.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - tabletės šerdis: kroskarmeliozės natrio druska, hidroksipropilceliuliozė, bevandenė laktozė, magnio stearatas ir mikrokristalinė celiuliozė;
 - tabletės plėvelė: makrogolis (3350), polivinilo alkoholis, talkas ir titano dioksidas (E171). 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

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Hammerbakken 19
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137 955-955

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Eesti filiaal
Lõõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France

Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Nagyenyed u. 8-14
H-Budapest, 1123
Tel.: +36 1 884 2858

Malta

AM MANGION LTD.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Hal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Norge

Janssen-Cilag AS
Postboks 144
NO-1325-LysakerTlf: +47 24 12 65 00

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hżdecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićeve 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Ireland

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
United Kingdom
Tel: +44 1 494 567 444

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ,
Λεωφόρος Γιάννου Κρασιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

România

Johnson & Johnson România SRL
Str.Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp A2, Etaj 5
013714 București, ROMÂNIA
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Slovenská republika

Johnson & Johnson s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 7073
SE-192 07 Sollentuna
Tel: +46 8 626 50 00

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

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>.