

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Invokana 100 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur kanagliflozīna hemihidrātu, kura daudzums atbilst 100 mg kanagliflozīna (*canagliflozinum*).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību:

Katra tablete satur 39,2 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Tablete ir dzeltena, kapsulas formā, aptuveni 11 mm gara, ar tūlītēju iedarbību un apvalkota, ar “CFZ” vienā pusē un “100” otrā pusē.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Invokana ir indicēts pieaugušajiem no 18 gadu vecuma ar 2. tipa cukura diabētu glikēmijas kontroles uzlabošanai:

Monoterapijas veidā

Pacientiem, kuriem metformīna lietošana nav piemērota nepanesamības vai kontrindikāciju dēļ, ja ar diētu un fiziskajām aktivitātēm vien netiek nodrošināta atbilstoša glikēmijas kontrole.

Papildterapijas veidā

Papildterapijas veidā kopā ar citām glikozes līmeni pazeminošām zālēm, tostarp insulīnu, ja tās kopā ar diētu un fiziskajām aktivitātēm nenodrošina atbilstošu glikēmijas kontroli (pieejamo informāciju par dažādiem papildterapijas veidiem skatīt 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktā).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā kanagliflozīna sākuma deva ir 100 mg vienreiz dienā; Ja nepieciešama striktāka glikēmijas kontrole, pacientiem, kuri labi panes kanagliflozīna 100 mg devu vienreiz dienā un kuriem eGFR ir  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vai CrCl  $\geq 60$  ml/min, devu var palielināt līdz 300 mg vienreiz dienā perorāli (skatīt turpmāk un 4.4. apakšpunktu).

Jāievēro piesardzība, ja tiek palielināta deva pacientiem, kuriem ir 75 gadi un vairāk, pacientiem, kuriem ir pierādīta kardiovaskulāra slimība, un citiem pacientiem, kuriem sākotnējā kanagliflozīna ierosinātā diurēze rada risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem ir šķidrums zuduma simptomi, pirms kanagliflozīna lietošanas ieteicams koriģēt šo stāvokli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja kanagliflozīnu lieto kā papildu terapiju kopā ar insulīnu vai insulīna sekrēciju veicinošu līdzekli (piemēram, sulfonilurīnvielas atvasinājumu), var apsvērt mazāku insulīna vai insulīna sekrēciju veicinošā līdzekļa devu, lai samazinātu hipoglikēmijas risku (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

#### Gados vecāki cilvēki ( $\geq 65$ gadi)

Jāņem vērā nieru darbības rādītāji un šķidrums zuduma risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem, kuriem eGFR ir robežās no 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> līdz 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vai CrCl ir robežās no 60 ml/min līdz 90 ml/min, deva nav jāpielāgo.

Kanagliflozīnu nedrīkst lietot pacientiem ar eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vai CrCl < 60 ml/min. Pacientiem, kuri labi panes kanagliflozīnu un kuriem eGFR pastāvīgi ir mazāks par 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vai CrCl ir mazāks par 60 ml/min, kanagliflozīna deva ir jākorģē uz 100 mg vienreiz dienā vai jāturpina lietot 100 mg deva vienreiz dienā. Kanagliflozīna lietošana jāpārtrauc, ja eGFR pastāvīgi ir mazāks par 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vai ja CrCl pastāvīgi ir mazāks par 45 ml/min (skatīt 4.4., 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Kanagliflozīnu nedrīkst lietot arī pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā (NSGS) vai pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, jo nav paredzams, ka šādās pacientu grupās šīs zāles būs efektīvas (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

#### Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo.

Kanagliflozīns nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, un to neiesaka šādiem pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### Pediātriskā populācija

Kanagliflozīna drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, vēl nav pierādīta. Dati nav pieejami.

#### Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Invokana jālieto perorāli vienreiz dienā, vēlams pirms dienas pirmās ēdienreizes. Tabletes jānorij veselas.

Devas izlaišanas gadījumā tā jālieto, tiklīdz pacients par to atceras, tomēr vienā dienā nedrīkst lietot dubultu devu.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Vispārēji brīdinājumi

Invokana nav pētīts pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu, un tādēļ to nav ieteicams lietot šādiem pacientiem.

Invokana nedrīkst lietot diabētiskās ketoacidozes ārstēšanai, jo tādā gadījumā tas varētu nebūt efektīvs.

#### Lietošana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem

Kanagliflozīna efektivitāte ir atkarīga no nieru darbības, un tā efektivitāte pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ir samazināta, bet pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem tās nav (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ir ziņots par lielāku nevēlamo blakusparādību, kuras saistītas ar šķidruma zudumu (piemēram, posturāls reibonis, ortostatiska hipotensija, hipotensija) sastopamību starp pacientiem, kuriem eGFR ir < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vai kuriem CrCl ir < 60 ml/min, īpaši lietojot 300 mg devu. Turklāt ir ziņots, ka šādiem pacientiem biežāk rodas paaugstināta kālija koncentrācija un ir izteiktāks kreatinīna koncentrācijas serumā un atlieku slāpekļa koncentrācijas asinīs (BUN) pieaugums (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Tādēļ pacientiem, kuriem eGFR ir < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vai CrCl ir < 60 ml/min, jālieto 100 mg kanagliflozīna vienreiz dienā un kanagliflozīnu nedrīkst lietot pacientiem ar eGFR < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vai CrCl < 45 ml/min (skatīt 4.2. apakšpunktu). Kanagliflozīna lietošana smagu nieru darbības traucējumu (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vai CrCl < 30 ml/min) un NSGS gadījumā nav pēfīta.

Ieteicams veikt nieru darbības uzraudzību pēc šādas shēmas:

- pirms kanagliflozīna terapijas sākuma un turpmāk vismaz reizi gadā (skatīt 4.2., 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktu);
- pirms tiek sākta vienlaicīga terapija ar zālēm, kas varētu pavājināt nieru darbību, un periodiski pēc tam;
- ja nieru darbība atbilst vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, vismaz 2 līdz 4 reizes gadā. Ja nieru darbība pastāvīgi ir mazāka par eGFR 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vai CrCl < 45 ml/min, kanagliflozīna lietošana ir jāpārtrauc.

#### Lietošana pacientiem, kuri pakļauti ar šķidruma zudumu saistītu nevēlamo blakusparādību riskam

Kanagliflozīna darbības mehānisms dēļ, pastiprinot glikozes izvadīšanu ar urīnu (GIU), tiek inducēta osmotiska diurēze, kas var samazināt intravaskulāro tilpumu un pazemināt asinsspiedienu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Kontrolētos klīniskajos pētījumos ar kanagliflozīnu nevēlamo blakusparādību, kas saistītas ar šķidruma zudumu (piemēram, posturāls reibonis, ortostatiskā hipotensija vai hipotensija), pieaugumu biežāk novēroja ar 300 mg devu, un visbiežāk šādas nevēlamās blakusparādības radās pirmo trīs mēnešu laikā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem risku var radīt kanagliflozīna ierosināta asinsspiediena pazemināšanās, piemēram, pacientiem ar diagnosticētu kardiovaskulāru slimību, pacientiem ar eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, antihipertensīvos līdzekļus lietojošiem pacientiem, kuriem anamnēzē ir hipotensija, diurētiskos līdzekļus lietojošiem pacientiem un gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi), jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Šķidruma zuduma dēļ pirmo 6 nedēļu laikā pēc ārstēšanas sākuma, lietojot kanagliflozīnu, parasti novērots neliels eGFR vērtības vidējais samazinājums. Pacientiem, kuriem ir iespējams izteiktāks intravaskulārā tilpuma samazinājums, kā aprakstīts iepriekš, dažkārt novērots izteiktāks eGFR vērtības samazinājums (par > 30 %), kas pakāpeniski uzlabojās; dažkārt tā dēļ ārstēšanu ar kanagliflozīnu bija jāpārtrauc (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem jāiesaka ziņot par šķidruma zuduma simptomiem. Kanagliflozīna lietošana nav ieteicama pacientiem, kuri jau lieto cilpas diurētiskos līdzekļus (skatīt 4.5. apakšpunktu) vai kuriem jau ir šķidruma zudums, piemēram, akūtas slimības (piemēram, kuņģa un zarnu trakta slimības) dēļ.

Ja pacientiem, kuri lieto kanagliflozīnu, vienlaikus ir stāvoklis, kas var izraisīt šķidruma zudumu (piemēram, kuņģa-zarnu trakta slimība), ieteicams rūpīgi sekot līdzi hidratācijas stāvoklim (piemēram, fizikālā izmeklēšana, asinsspiediena mērījumi, laboratoriskie izmeklējumi, tostarp nieru darbības pārbaudes) un elektrolītu koncentrācijai serumā. Pacientiem, kuriem kanagliflozīna terapijas laikā rodas šķidruma zudums, var apsvērt īslaicīgu ārstēšanas pārtraukumu, līdz stāvoklis ir koriģēts. Ja ārstēšana pārtraukta, jāapsver biežs glikozes monitorings.

#### Diabētiska ketoacidoze

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ar SGLT2 inhibitoriem (arī kanagliflozīnu) ārstētajiem pacientiem retos gadījumos ir novērota diabētiska ketoacidoze (DKA), arī dzīvībai bīstamas DKA gadījumi. Daudzos gadījumos šī stāvokļa izpausmes bija netipiskas, tikai ar mērenu glikozes līmeņa paaugstināšanos asinīs (< 14 mmol/l jeb 250 mg/dl). Nav zināms, vai DKA iespējamība palielinās pēc lielāku kanagliflozīna devu lietošanas.

Nespecifisku simptomu, piemēram, sliktas dūšas, vemšanas, anoreksijas, vēdera sāpju, pārmērīgu slāpju, apgrūtinātas elpošanas, apjukuma, neparasta nespēka vai miegainības gadījumos jāapsver diabētiskas ketoacidozes risks. Ja rodas šādi simptomi, pacients neatkarīgi no glikozes līmeņa viņa asinīs nekavējoties jāizmeklē attiecībā uz ketoacidozi.

To pacientu, kam ir iespējama vai diagnosticēta DKA, ārstēšana ar kanagliflozīnu nekavējoties jāpārtrauc.

Terapija jāpārtrauc plašu ķirurģisku operāciju vai akūtu nopietnu slimību dēļ stacionētiem pacientiem. Abos gadījumos pēc pacienta stāvokļa stabilizēšanās kanagliflozīna terapiju drīkst atsākt.

Pirms sākt kanagliflozīna lietošanu, jāapsver tie pacienta anamnēzes faktori, kas var radīt noslieci uz ketoacidozi.

Lielāks DKA risks var būt pacientiem ar samazinātu bēta šūnu funkciju rezervi (piemēram, 2. tipa cukura diabēta slimniekiem ar zemu C peptīda līmeni, pieaugušajiem ar latentu autoimūnu diabētu [LADA] vai pacientiem ar pankreatītu anamnēzē), pacientiem ar patoloģijām, kas izraisa uzņemto uzturvielu daudzuma samazināšanos vai smagu dehidratāciju, pacientiem, kam ir samazinātas insulīna devas, un pacientiem, kam, piemēram, akūtas slimības, ķirurģiskas operācijas vai pārmērīgas alkoholisko dzērienu lietošanas dēļ ir palielināta nepieciešamība pēc insulīna. Šādiem pacientiem SGLT2 inhibitori jālieto piesardzīgi.

Pacientiem, kam SGLT2 inhibitoru lietošanas laikā jau ir bijusi DKA, SGLT2 inhibitoru terapijas atsākšana nav ieteicama, ja vien nav identificēts un novērsts cits nepārprotams DKA izraisījušais faktors.

Kanagliflozīna drošums un efektivitāte pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu nav noteikta, un 1. tipa cukura diabēta slimnieku ārstēšanai kanagliflozīnu nedrīkst lietot. Klīniskajos pētījumos iegūtie ierobežotie dati liek uzskatīt, ka ar SGLT2 inhibitoriem ārstētiem 1. tipa cukura diabēta slimniekiem bieži rodas DKA.

#### Paaugstināts hematokrīta līmenis

Veicot ārstēšanu ar kanagliflozīnu, novēroja hematokrīta līmeņa paaugstināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu); tādēļ pacientiem, kuriem jau ir paaugstināts hematokrīta līmenis, jāievēro piesardzība.

#### Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadi)

Gados vecākiem pacientiem varētu būt lielāks šķidruma zuduma risks, pastāv lielāka iespējamība, ka viņi varētu tikt ārstēti ar diurētiskajiem līdzekļiem un ka viņiem varētu būt nieru darbības traucējumi. Ir ziņots, ka starp pacientiem, kuru vecums ir ≥ 75 gadi, ir lielāka ar šķidruma zudumu saistītu nevēlamo blakusparādību (piemēram, posturāla reiboņa, ortostatiskas hipotensijas, hipotensijas)

sastopamība. Turklāt ziņots par izteiktāku eGFR vērtību samazinājumu šādiem pacientiem (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

### Dzimumorgānu sēnīšinfekcijas

Atbilstoši nātrija-glikozes sajūgtā transportproteīna 2 (SGLT2) inhibīcijas mehānismam, kas nosaka pastiprinātu GIU, klīniskajos pētījumos ziņots par vulvovaginālu kandidozi sievietēm un balanītu vai balanopostītu vīriešiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lielāka infekcijas rašanās iespējamība ir vīriešu un sieviešu dzimuma pacientiem, kuriem anamnēzē jau ir dzimumorgānu sēnīšinfekcijas. Balanīts vai balanopostīts galvenokārt radās tādiem vīriešu dzimuma pacientiem, kuriem nebija veikta apgraizīšana. Retos gadījumos ziņots par fimozī, un dažkārt tika veikta apgraizīšana. Lielāko daļu dzimumorgānu sēnīšinfekciju ārstēja ar lokāli lietojamiem pretsēnīšu līdzekļiem, ko bija parakstījis veselības aprūpes speciālists vai kas bija izvēlēti pašārstēšanās ceļā, vienlaikus turpinot terapiju ar Invokana.

### Sirds mazspēja

Pieredze par pacientiem ar III pakāpes sirds mazspēju pēc *New York Heart Association* (NYHA) klasifikācijas ir ierobežota, un nav klīnisko pētījumu pieredzes par kanagliflozīna lietošanu pacientiem ar IV pakāpes sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas.

### Laboratorijā veiktās urīna analīzes

Ņemot vērā kanagliflozīna darbības mehānismu, pacientiem, kuri lieto kanagliflozīnu, tiks konstatēta glikoze urīnā.

### Laktozes nepanesamība

Tabletes satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesamību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

### Farmakodinamiskā mijiedarbība

#### Diurētiskie līdzekļi

Kanagliflozīns var pastiprināt diurētisko līdzekļu darbību un palielināt dehidratācijas un hipotensijas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Insulīns un insulīna sekrēciju veicinošie līdzekļi

Insulīns un insulīna sekrēciju veicinošie līdzekļi, piemēram, sulfonilurīnvielas atvasinājumi, var izraisīt hipoglikēmiju. Tādēļ, lietojot kombinācijā ar kanagliflozīnu, var būt nepieciešama mazāka insulīna vai insulīna sekrēciju veicinošā līdzekļa deva, lai mazinātu hipoglikēmijas risku (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

### Farmakokinētiskā mijiedarbība

#### Citu zāļu ietekme uz kanagliflozīnu

Kanagliflozīna metabolismu nodrošina galvenokārt konjugācija ar glikuronīdu, ko pastarpina UDF glikuronoziltransferāze 1A9 (UGT1A9) un 2B4 (UGT2B4). Kanagliflozīnu transportē P-glikoproteīns (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīns (*Breast Cancer Resistance Protein - BCRP*).

Enzīmu inducētāji (piemēram, divšķautņu asinszāle [*Hypericum perforatum*], rifampicīns, barbiturāti, fenitoīns, karbamazepīns, ritonavīrs, efavirens) var samazināt kanagliflozīna ekspozīciju. Pēc kanagliflozīna un rifampicīna (dažādu aktīvo transportētāju un zāles metabolizējošo enzīmu inducētājs) vienlaicīgas lietošanas novērota par 51 % samazināta kanagliflozīna sistēmiskā ekspozīcija

(AUC) un par 28 % samazināta maksimālā koncentrācija ( $C_{\max}$ ). Šāds kanagliflozīna ekspozīcijas samazinājums var mazināt efektivitāti.

Ja vienlaikus ar kanagliflozīnu jālieto kombinēts šo UGT enzīmu un transporta proteīnu inducētājs, piemērots ir glikēmijas kontroles monitorings, lai izvērtētu atbildes reakciju uz kanagliflozīna lietošanu. Ja vienlaikus ar kanagliflozīnu jālieto šo UGT enzīmu inducētāji, devas palielināšanu līdz 300 mg vienu reizi dienā var apsvērt pacientiem, kas pašlaik paņem kanagliflozīnu pa 100 mg vienu reizi dienā, kuriem  $eGFR \geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vai  $CrCl \geq 60$  ml/min un kuriem ir nepieciešama papildu glikēmijas kontrole. Pacientiem, kuriem  $eGFR$  ir robežās no 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> līdz 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vai  $CrCl$  ir robežās no 45 ml/min līdz 60 ml/min, kuri lieto kanagliflozīnu pa 100 mg dienā vienlaikus ar UGT enzīma inducētāju un kuriem ir nepieciešama papildu glikēmijas kontrole, jāapsver cita glikozes līmeni pazeminoša līdzekļa lietošana (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Kolestiramīns var iespējami mazināt kanagliflozīna kopējo iedarbību. Kanagliflozīna deva jālieto vismaz 1 stundu pirms vai 4-6 stundas pēc žultsskābju sekvestranta lietošanas, lai mazinātu iespējamu mijiedarbību ar tā uzsūkšanos.

Mijiedarbības pētījumi liecina, ka kanagliflozīna farmakokinētiku neietekmē metformīns, hidrohlortiazīds, perorālie kontraceptīvie līdzekļi (etinilestradiols un levonorgestrels), ciklosporīns un/vai probenecīds.

#### Kanagliflozīna ietekme uz citām zālēm

*Digoksīns:* kombinējot 300 mg kanagliflozīna vienreiz dienā 7 dienas ar vienreizēju 0,5 mg digoksīna devu, pēc tam 6 dienas lietojot 0,25 mg devu dienā, par 20 % palielinājās digoksīna AUC, un par 36 % paaugstinājās digoksīna  $C_{\max}$ , iespējams, P-gp inhibēšanas dēļ. Novērots, ka kanagliflozīns *in vitro* inhibē P-gp. Pacienti, kuri lieto digoksīnu vai citus sirds glikozīdus (piemēram, digitoksīnu), atbilstoši jānovēro.

*Dabigatrāns:* kanagliflozīna (vāja P-gp inhibitora) vienlaikus lietošanas ietekme uz dabigatrāna eteksilātu (P-gp substrāts) nav pētīta. Tā kā kanagliflozīna klātienē dabigatrāna koncentrācija var palielināties, gadījumos, kad dabigatrāns tiek lietots vienlaikus ar kanagliflozīnu, pacienti ir jānovēro (asiņošanas vai anēmijas izpausmes).

*Simvastatīns:* kanagliflozīnu devā 300 mg vienreiz dienā 6 dienas kombinējot ar vienreizēju 40 mg simvastatīna (CYP3A4 substrāts) devu, simvastatīna AUC palielinājās par 12 % un  $C_{\max}$  paaugstinājās par 9 %, kā arī simvastatīna skābes AUC palielinājās par 18 % un  $C_{\max}$  paaugstinājās par 26 %. Simvastatīna un simvastatīna skābes ekspozīcijas pieaugumu neuzskata par klīniski nozīmīgu.

Nevar izslēgt, ka kanagliflozīns zarnu līmenī inhibē BCRP, kā rezultātā var pastiprināties BCRP transportētu zāļu, piemēram, noteiktu stafīnu (rosuvastatīna) un dažu pretvēža zāļu iedarbība.

Mijiedarbības pētījumos kanagliflozīns pēc farmakokinētiskā līdzsvara iestāšanās nav klīniski būtiski ietekmējis metformīna, perorālo kontraceptīvo līdzekļu (etinilestradiola un levonorgestrela), glībenklamīda, paracetamola, hidrohlortiazīda un varfarīna farmakokinētiku.

#### Zāļu nevēlamā ietekme uz laboratorisko analīžu rezultātiem

##### 1,5-AG līmeņa noteikšana

Tā kā Invokana lietošanas ierosināta pastiprināta glikozes ekskrecija ar urīnu var izraisīt šķietamu 1,5-anhidroglucitola (1,5-AG) līmeņa pazemināšanos, glikēmijas kontroles vērtēšanas laikā pašauties uz 1,5-AG noteikšanas rezultātiem nav droši. Tādēļ kanagliflozīnu lietojošu pacientu glikēmijas kontrolei nav atļauts izmantot 1,5-AG līmeņa noteikšanas rezultātus. Lai saņemtu sīkāku informāciju, ieteicams sazināties ar 1,5-AG noteikšanai paredzētā konkrētā analītiskā komplekta ražotāju.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Dati par kanagliflozīna lietošanu grūtniecēm, nav pieejami. Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēta reproduktīva toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Kanagliflozīnu nedrīkst lietot grūtniecības laikā. Ja grūtniecība tiek apstiprināta, kanagliflozīna lietošana ir jāpārtrauc.

##### Barošana ar krūti

Dati par to, vai kanagliflozīns un/vai tā metabolīti izdalās mātes pienā, nav pieejami. Pieejamie farmakodinamikas/toksikoloģijas dati dzīvniekiem liecina par kanagliflozīna/metabolītu izdalīšanos pienā. Dati liecina arī par farmakoloģisku ietekmi zīdītiem pēcnācējiem un jaunām žurkām, kas tikušas pakļautas kanagliflozīna ietekmei (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Kanagliflozīnu nedrīkst lietot periodā, kad baro bērnu ar krūti.

##### Fertilitāte

Kanagliflozīna ietekme uz cilvēka fertilitāti nav pētīta. Pētījumos ar dzīvniekiem ietekme uz fertilitāti nav novērota (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Kanagliflozīns neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr pacienti jābrīdina par hipoglikēmijas risku, ja kanagliflozīnu lieto kā papildterapiju kopā ar insulīnu vai insulīna sekrēciju veicinošu līdzekli, kā arī par palielinātu tādu nevēlamu blakusparādību, kas saistītas ar šķidruma zudumu, piemēram, posturāla reiboņa, risku (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

Kanagliflozīna drošums vērtēts 10285 pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, tostarp 3 139 pacientiem, kuri ārstēti ar 100 mg kanagliflozīna, un 3 506 pacienti, kuri ārstēti ar 300 mg kanagliflozīna; minētie pacienti šīs zāles saņēmuši deviņos dubultmaskētos, kontrolētos 3. fāzes klīniskos pētījumos.

Primārais drošuma un panesamības novērtējums tika veikts apkopotā analīzē (n = 2 313) par četriem 26 nedēļas ilgiem placebo kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem (par monoterapiju un papildterapiju kopā ar metformīnu, metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai metformīnu un pioglitazonu). Biežākās ārstēšanas laikā novērotās nevēlamās blakusparādības bija hipoglikēmija, lietojot kombinācijā ar insulīnu vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu, kā arī vulvovagināla kandidoze, urīnceļu infekcija un poliūrija vai pollakiūrija (t.i., bieža urinēšana). Nevēlamās blakusparādības, kuras šajos pētījumos bija par iemeslu ārstēšanas pārtraukšanai  $\geq 0,5$  % no visiem ar kanagliflozīnu ārstētajiem pacientiem, bija vulvovagināla kandidoze (0,7 % pacienšu) un balanīts vai balanopostīts (0,5 % vīriešu dzimuma pacientu). Lai izvērtētu ziņojumus par nevēlamiem notikumiem un identificētu nevēlamās blakusparādības, veikta papildu drošuma analīze (ietverot ilgtermiņa datus) par datiem no visas kanagliflozīna programmas (ar placebo un aktīvu līdzekli kontrolētie pētījumi) (skatīt 1. tabulu) (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

##### Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

1. tabulā minētās nevēlamās blakusparādības ir balstītas uz apvienotu analīzi par četriem 26 nedēļas ilgiem ar placebo kontrolētiem pētījumiem (n = 2313), kas aprakstīti iepriekš. Šajā tabulā iekļautas arī visā pasaulē novērotās blakusparādības, par kurām ziņots pēc kanagliflozīna reģistrācijas. Turpmāk



uzskaitītās nevēlamās blakusparādības ir klasificētas pēc biežuma un orgānu sistēmu klasēm (OSK). Biežuma kategorijas noteiktas, vadoties pēc šādas shēmas: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

**1. tabula. Nevēlamo blakusparādību (MedDRA), kuras novērotas ar placebo kontrolētos pētījumos<sup>a</sup> un pēcreģistrācijas pieredzē, uzskaitījums tabulas veidā**

Orgānu sistēmu klase Biežums	Nevēlamā blakusparādība
<b><i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i></b>	
ļoti bieži	Hipoglikēmija, lietojot kombinācijā ar insulīnu vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu
retāk	Dehidratācija*
reti	Diabētiska ketoacidoze**
<b><i>Nervu sistēmas traucējumi</i></b>	
retāk	Posturāls reibonis*, samaņas zaudēšana*
<b><i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i></b>	
retāk	Hipotensija*, ortostatiska hipotensija*
<b><i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i></b>	
bieži	Aizcietējums, slāpes <sup>b</sup> , slikta dūša
<b><i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i></b>	
retāk	Izsitumi <sup>c</sup> , nātrene
nav zināms	Angioedēma <sup>d</sup>
<b><i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i></b>	
retāk	Kaulu lūzumi <sup>e</sup>
<b><i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i></b>	
bieži	Poliūrija vai pollakiūrija <sup>f</sup> , urīnceļu infekcija (pēc zāļu reģistrācijas ziņots par pielonefītu un urosepsi)
retāk	Nieru mazspēja (galvenokārt saistībā ar šķidruma zudumu)
<b><i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i></b>	
ļoti bieži	Vulvovagināla kandidoze** <sup>g</sup>
bieži	Balanīts vai balanopostīts** <sup>h</sup>
<b><i>Izmeklējumi</i></b>	
bieži	Dislipidēmija <sup>i</sup> , palielināts hematokrīts** <sup>j</sup>
retāk	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs** <sup>k</sup> paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs** <sup>l</sup> paaugstināts kālija līmenis asinīs** <sup>m</sup> paaugstināts fosfātu līmenis asinīs <sup>n</sup>

- \* Saistībā ar šķidruma zudumu; skatīt 4.4. apakšpunktu.
- \*\* Skatīt 4.4. apakšpunktu.
- a Drošuma datu profili no atsevišķiem pamatpētījumiem (tostarp no pētījumiem, kuros piedalījušies pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem; gados vecāki pacienti [ $\geq 55$  līdz  $\leq 80$  gadu vecumam]; pacienti ar palielinātu KV risku) kopumā atbilda šajā tabulā minētajām nevēlamajām blakusparādībām.
- b Termins "slāpes" nozīmē slāpes, sausuma sajūtu mutē vai polidipsiju.
- c Termins "izsitumi" nozīmē eritematozus izsitumus, ģeneralizētus izsitumus, makulozus izsitumus, makulopapulozus izsitumus, papulozus izsitumus, niezošus izsitumus, pustulozus izsitumus vai vezikulozus izsitumus.
- d Pamatojoties uz pēcreģistrācijas pieredzi ar kanagliflozīnu.
- e Kaulu lūzumi ir aprakstīti 0,7 % un 0,6 % attiecīgi 100 mg un 300 mg kanagliflozīna devas saņēmēšu pacientu salīdzinājumā ar 0,3 % placebo saņēmēšu pacientu. Sīkāku informāciju par kaulu lūzumiem skatīt tālāk, sadaļā "Kaulu lūzumi".
- f Termins "poliūrija vai pollakiūrija" nozīmē poliūriju, pollakiūriju, neatliekamai vajadzību urinēt, niktūriju vai pastiprinātu urīna veidošanos.
- g Termins "vulvovagināla kandidoze" nozīmē vulvovaginālu kandidozi, vulvovaginālu sēnīšinfekciju, vulvovaginītu, vaginālu infekciju, vulvītu vai dzimumorgānu sēnīšinfekciju.
- h Termins "balanīts vai balanopostīts" nozīmē balanītu, balanopostītu, *candida* balanītu vai dzimumorgānu sēnīšinfekciju.
- i Vidējais palielinājums no terapijas sākuma kanagliflozīna 100 mg un 300 mg grupā, salīdzinot ar placebo, bija: holesterīnam līmenim attiecīgi 3,4 % un 5,2 %, salīdzinot ar 0,9 %; ABL-holesterīna līmenim attiecīgi 9,4 % un 10,3 %, salīdzinot ar 4,0 %; ZBL-holesterīna līmenim attiecīgi 5,7 % un 9,3 %, salīdzinot ar 1,3 %; ne-ABL-holesterīna līmenim attiecīgi 2,2 % un 4,4 %, salīdzinot ar 0,7 %; triglicerīdu līmenim attiecīgi 2,4 % un 0,0 %, salīdzinot ar 7,6 %.
- j Vidējais hematokrīta palielinājums no terapijas sākuma kanagliflozīna 100 mg un 300 mg grupā bija attiecīgi 2,4 % un 2,5 %, salīdzinot ar 0,0 % placebo grupā.
- k Vidējā kreatinīna līmeņa izmaiņa procentos no terapijas sākuma kanagliflozīna 100 mg un 300 mg grupā bija attiecīgi 2,8 % un 4,0 %, salīdzinot ar 1,5 % placebo grupā.
- l Vidējā atlieku slāpekļa asinīs līmeņa izmaiņa procentos no terapijas sākuma kanagliflozīna 100 mg un 300 mg grupā bija attiecīgi 17,1 % un 18,0 %, salīdzinot ar 2,7 % placebo grupā.
- m Vidējā kālija līmeņa izmaiņa asinīs procentos no terapijas sākuma kanagliflozīna 100 mg un 300 mg grupā bija attiecīgi 0,5 % un 1,0 %, salīdzinot ar 0,6 % placebo grupā.
- n Vidējā fosfātu līmeņa izmaiņa serumā procentos no terapijas sākuma kanagliflozīna 100 mg un 300 mg grupā bija attiecīgi 3,6 % un 5,1 % salīdzinot ar 1,5 % placebo grupā.

## Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

### Ar šķidruma zudumu saistītās nevēlamās blakusparādības

Apvienotā analīzē par četriem 26 nedēļas ilgiem ar placebo kontrolētiem pētījumiem visu nevēlamo blakusparādību, kas saistītas ar šķidruma zudumu (piemēram, posturāls reibonis, ortostatiska hipotensija, hipotensija, dehidratācija un samaņas zaudēšana), sastopamība bija 1,2 % kanagliflozīna 100 mg, 1,3 % kanagliflozīna 300 mg un 1,1 % placebo grupā. Sastopamība divos ar aktīvu līdzekli kontrolētos pētījumos, lietojot kanagliflozīnu, bija līdzīga sastopamībai, lietojot salīdzināšanai izmantotās zāles.

Īpašā kardiovaskulārajā pētījumā, kurā pacienti kopumā bija vecāki un kurā bija lielāks diabēta komplikāciju biežums, ar šķidruma zudumu saistītu nevēlamo blakusparādību sastopamība kanagliflozīna 100 mg grupā bija 2,8 %, kanagliflozīna 300 mg grupā — 4,6 %, bet placebo grupā — 1,9 %.

Lai novērtētu šādu nevēlamo blakusparādību riska faktoros, tika veikta lielāka apkopotā analīze (N = 9439) par pacientiem no astoņiem kontrolētiem 3. fāzes pētījumiem, ietverot abas kanagliflozīna devas. Šajā apkopotajā analīzē lielāka šādu nevēlamo blakusparādību sastopamība kopumā bija starp pacientiem, kuri lietoja cīlpas diurētiskos līdzekļus, pacientiem, kuriem sākotnējā eGFR vērtība bija no 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> līdz 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, kā arī starp pacientiem, kuru vecums bija  $\geq 75$  gadi. Starp pacientiem, kuri lietoja cīlpas diurētiskos līdzekļus, to sastopamība bija 3,2 % kanagliflozīna 100 mg grupā un 8,8 % kanagliflozīna 300 mg grupā, atšķirībā no 4,7 % kontroles grupā. Starp pacientiem, kuriem sākotnējā eGFR vērtība bija no 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> līdz 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, to sastopamība bija 4,8 % kanagliflozīna 100 mg grupā un 8,1 % kanagliflozīna 300 mg grupā, atšķirībā no 2,6 % kontroles grupā. Pacientiem, kuru vecums bija  $\geq 75$  gadi, to sastopamība bija 4,9 %

kanagliflozīna 100 mg grupā un 8,7 % kanagliflozīna 300 mg grupā, atšķirībā no 2,6 % kontroles grupā (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Īpašā kardiovaskulārajā pētījumā un lielāka mēroga apkopotajā analīzē saistībā ar kanagliflozīnu nepalielinājās ārstēšanas pārtraukšanas gadījumu skaits tādu nevēlamo blakusparādību dēļ, kas saistītas ar šķidruma zudumu, un būtisku nevēlamo blakusparādību, kas būtu saistītas ar šķidruma zudumu, biežums.

#### Hipoglikēmija papildterapijas gadījumā kopā ar insulīnu vai insulīna sekrēciju veicinošu līdzekli

Visās ārstēšanas grupās, tostarp placebo grupā, lietojot zāles monoterapijā vai papildus metformīnam, hipoglikēmijas biežums bija neliels (aptuveni 4 %). Ja kanagliflozīnu pievienoja insulīna terapijai, hipoglikēmiju novēroja attiecīgi 49,3 %, 48,2 % un 36,8 % ar kanagliflozīnu 100 mg, kanagliflozīnu 300 mg un placebo ārstēto pacientu, un smaga hipoglikēmija radās attiecīgi 1,8 %, 2,7 % un 2,5 % ar kanagliflozīnu 100 mg, kanagliflozīnu 300 mg un placebo ārstēto pacientu. Ja kanagliflozīnu pievienoja terapijai ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu, hipoglikēmiju novēroja attiecīgi 4,1 %, 12,5 % un 5,8 % ar kanagliflozīnu 100 mg, kanagliflozīnu 300 mg un placebo ārstēto pacientu (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

#### Dzimumorgānu sēnīšinfekcijas

Vulvovagināla kandidoze (ieskaitot vulvovaginītu un vulvovaginālu sēnīšinfekciju) novērota attiecīgi 10,4 % un 11,4 % ar kanagliflozīnu 100 mg un kanagliflozīnu 300 mg ārstēto pacientu, atšķirībā no 3,2 % pacientu placebo grupā. Lielākā daļa vulvovaginālas kandidozes gadījumu radās pirmo četru kanagliflozīna terapijas mēnešu laikā. 2,3 % kanagliflozīnu lietojošo pacientu pieredzēja vairāk nekā vienu infekciju. Kopumā kanagliflozīna lietošanu vulvovaginālas kandidozes dēļ pārtrauca 0,7 % visu pacientu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Candida* izraisītu balanītu vai balanopostītu novēroja attiecīgi 4,2 % un 3,7 % ar kanagliflozīnu 100 mg un kanagliflozīnu 300 mg ārstēto vīriešu dzimuma pacientu, atšķirībā no 0,6 % vīriešu dzimuma pacientu placebo grupā. 0,9 % kanagliflozīnu lietojošo vīriešu dzimuma pacientu bija vairāk nekā viena infekcija. Kopumā kanagliflozīna lietošanu *Candida* izraisīta balanīta vai balanopostīta dēļ pārtrauca 0,5 % vīriešu dzimuma pacientu. Retos gadījumos ziņots par fimozī, un dažkārt tika veikta apgraizīšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Urīnceļu infekcijas

Saistībā ar kanagliflozīnu 100 mg un 300 mg par urīnceļu infekcijām ziņots biežāk (attiecīgi 5,9 % un 4,3 % gadījumu) nekā saistībā ar placebo (4,0 %). Lielākā daļa infekciju bija vieglas līdz vidēji smagas un nepalielināja būtisku nevēlamu blakusparādību biežumu. Pacienti bija vērojama atbildes reakcija uz standarta ārstēšanu, vienlaikus turpinot lieto kanagliflozīnu.

#### Kaulu lūzumi

Sirds-asinsvadu sistēmas slimību pētījumā ar 4327 pacientiem, kuriem bija sirds-asinsvadu slimība vai liels tās risks, kaulu lūzumu bija 1,6, 1,6 un 1,1 gadījums 100 pacientgados pēc attiecīgi 100 mg vai 300 mg kanagliflozīna devu iedarbības vai placebo lietošanas. Kaulu lūzumu biežuma atšķirības pirmo reizi parādījās terapijas pirmo 26 nedēļu laikā. Citā pētījumā par kanagliflozīna lietošanu 2. tipa cukura diabēta slimniekiem no kopējās diabēta slimnieku populācijas tika iekļauti 5800 pacientu, un salīdzinājumā ar kontroles grupu netika novērota kaulu lūzuma riska atšķirība. Pēc 104 nedēļu ilgās ārstēšanas kanagliflozīns nebija nevēlami ietekmējis kaulu minerālvielu blīvumu.

#### Īpašas pacientu grupas

##### Gados vecāki cilvēki ( $\geq 65$ gadi)

Apvienotā analīzē par astoņiem ar placebo un ar aktīvo vielu kontrolētiem pētījumiem drošuma profils gados vecākiem pacientiem kopumā bija līdzīgs kā jaunākiem pacientiem. Pacienti, kuru vecums bija  $\geq 75$  gadi, biežāk bija vērojamas nevēlamās blakusparādības, kuras saistītas ar šķidruma zudumu (piemēram, posturāls reibonis, ortostatiska hipotensija, hipotensija): to sastopamība kanagliflozīna 100 mg, kanagliflozīna 300 mg un kontroles grupā bija attiecīgi 4,9 %, 8,7 % un 2,6 %. Kanagliflozīna

100 mg un kanagliflozīna 300 mg grupā tika ziņots par eGFR vērtības samazinājumu (attiecīgi par -3,6 % un -5,2 %); salīdzinājumam, kontroles grupā tas bija -3,0 % (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

#### Pacienti ar nieru darbības traucējumiem (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vai CrCl < 60 ml/min)

Pacientiem ar sākotnējo eGFR vērtību < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vai CrCl < 60 ml/min biežāk novēroja ar šķidruma zudumu saistītas nevēlamās blakusparādības (piemēram, posturālu reiboni, ortostatisku hipotensiju, hipotensiju): to sastopamība kanagliflozīna 100 mg, kanagliflozīna 300 mg un placebo grupā bija attiecīgi 4,7 %, 8,1 % un 1,5 % (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem kopumā biežāk novēroja paaugstinātu kālija koncentrāciju serumā: tādu gadījumu sastopamība kanagliflozīna 100 mg, kanagliflozīna 300 mg un placebo grupā bija attiecīgi 7,5 %, 12,3 % un 8,1 %. Kopumā koncentrācijas paaugstināšanās bija pārejoša, un tās dēļ nebija vajadzīga specifiska ārstēšana.

Ar abām kanagliflozīna devām novēroja kreatinīna koncentrācijas serumā paaugstināšanos par 10–11 % un atlieku slāpekļa koncentrācijas asinīs pieaugumu par aptuveni 12 %. Tādu pacientu īpatsvars, kuriem eGFR samazinājums jebkurā brīdī ārstēšanas laikā bija izteiktāks (> 30 %), kanagliflozīna 100 mg, kanagliflozīna 300 mg un placebo grupā bija attiecīgi 9,3 %, 12,2 % un 4,9 %. Pētījuma beigās šāds samazinājums bija konstatējams 3,0 % kanagliflozīna 100 mg grupas pacientu, 4,0 % kanagliflozīna 300 mg grupas pacientu un 3,3 % placebo grupas pacientu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakttinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Vienreizējas kanagliflozīna devas līdz 1600 mg veseliem indivīdiem un kanagliflozīna 300 mg divreiz dienā 12 nedēļu garumā pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu kopumā bija labi panesamas.

#### Terapija

Pārdozēšanas gadījumā ir lietderīgi izmantot ierastos atbalstošos pasākumus, piemēram, izvadīt neuzsūkušos masu no kuņģa-zarnu trakta, nodrošināt klīnisko uzraudzību un nepieciešamības gadījumā veikt klīniskus pasākumus. Četras stundas ilgā hemodialīzes sesijā tika izvadīts niecīgs kanagliflozīna daudzums. Nav paredzams, ka kanagliflozīnu varētu izvadīt peritoneālās dialīzes ceļā.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: pret diabēta līdzekļi, citi hipoglikemizējoši līdzekļi, izņemot insulīnus. ATĶ kods: A10BX11.

#### Darbības mehānisms

Transportviela SGLT2, kas ekspresējas proksimālajos nieru kanāliņos, nosaka lielāko daļu izfiltrētās glikozes reabsorbcijas no kanāliņu lūmena. Ir pierādīts, ka pacientiem ar cukura diabētu notiek pastiprināta glikozes reabsorbcija nierēs, kas var veicināt pastāvīgi paaugstinātu glikozes koncentrāciju asinīs. Kanagliflozīns ir perorāli aktīvs SGLT2 inhibitors. Inhibējot SGLT2, kanagliflozīns samazina izfiltrētās glikozes reabsorbciju, pazemina glikozes nieru sliekšņa vērtību (RT<sub>G</sub>) un tādējādi pastiprina GIAU, neatkarīgi no insulīna pazeminot paaugstināto glikozes

koncentrāciju plazmā pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu. Pastiprinātā GIAU pēc SGLT2 inhibēšanas izraisa arī osmotisku diurēzi, un diurētiskais efekts pazemina sistolisko asinsspiedienu; pastiprinoties GIAU, tiek zaudētas kalorijas un līdz ar to samazinās ķermeņa masa, kas pierādīts pētījumos, kuros piedalījušies pacienti ar 2. tipa cukura diabētu.

Kanagliflozīna darbība, pastiprinot GIAU un nepastarpināti pazeminot glikozes koncentrāciju plazmā, ir neatkarīga no insulīna. Kanagliflozīna klīniskajos pētījumos novērots uzlabojums, vērtējot bēta šūnu funkcijas homeostāzes modeli (bēta šūnu HOMA), kā arī labāka bēta šūnu reakcija insulīna sekrēcijas ziņā pēc jauktas ēdienreizes slodzes testa.

3. fāzes pētījumos, pirms ēdienreizes lietojot 300 mg kanagliflozīna, tika panākts izteiktāks postprandiālās glikozes vērtību svārstību samazinājums nekā ar 100 mg devu. Iespējams, daļēji šādu 300 mg kanagliflozīna devas iedarbību nosaka lokāla SGLT1 (kas ir nozīmīgs glikozes transportētājs zarnās) inhibēšana zarnu traktā, kas saistīta ar pārejoši augstu kanagliflozīna koncentrāciju zarnu lūmenā pirms zāļu uzsūkšanās (kanagliflozīns ir vājš transportvielas SGLT1 inhibitors). Pētījumos nav konstatēta glikozes malabsorbcija kanagliflozīna ietekmē.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Pēc vienreizējas un vairākām perorālām kanagliflozīna devām pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu tika novērota no devas atkarīga  $RT_G$  vērtības samazināšanās un GIAU pastiprināšanās. Ja sākotnējā  $RT_G$  vērtība bija aptuveni 13 mmol/l, tad 1. fāzes pētījumos ar 300 mg dienas devu pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu bija vērojams maksimālais 24 stundu vidējās  $RT_G$  vērtības samazinājums līdz aptuveni 4 mmol/l līdz 5 mmol/l, kas liecina par zemu ārstēšanas izraisītas hipoglikēmijas risku.  $RT_G$  sliekšņa vērtības samazināšanās indivīdiem ar 2. tipa cukura diabētu izraisīja pastiprinātu GIAU, kas 1. fāzes pētījumos, lietojot 100 mg vai 300 mg kanagliflozīna, bija no 77 g dienā līdz 119 g dienā; novērotā GIAU ir saistīta ar 308 kcal līdz -476 kcal zudumu dienā.  $RT_G$  vērtības samazinājums un GIAU pieaugums pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu saglabājās visā 26 nedēļas ilgajā zāļu lietošanas periodā. Novēroja vidēji izteiktu dienā izvadītā urīna tilpuma pieaugumu (parasti < 400 ml līdz 500 ml), kas mazinājās pēc zāļu lietošanas vairāku dienu garumā. Kanagliflozīns pārejoši pastiprināja urīnskābes izvadīšanu (pieaugums par 19 % salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību 1. dienā, bet pēc tam tas samazinājās līdz 6 % 2. dienā un 1 % 13. dienā). To pavadīja noturīga urīnskābes koncentrācijas serumā pazemināšanās aptuveni par 20 %.

Vienreizējas devas pētījumā pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu 300 mg lietošana pirms jauktas ēdienreizes kavēja glikozes uzsūkšanos zarnu traktā un pazemināja postprandiālo glikozes koncentrāciju gan saskaņā ar mehānismu nierēs, gan ārpus tām.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

Deviņos dubultmaskētos, kontrolētos klīniskās efektivitātes un drošuma pētījumos, lai novērtētu Invokana ietekmi uz glikēmijas kontroli, piedalījās kopumā 10285 ar 2. tipa cukura diabētu. Pacientu dalījums pēc rases bija šāds: 72 % piederēja baltajai rasei, 16 % — aziātu rasei, 4 % — melnajai rasei un 8 % — citām grupām. 16 % pacientu bija spāņu izcelsmes. Aptuveni 58 % pacientu bija vīrieši. Kopumā pacientu vidējais vecums bija 59,6 gadi (diapazons no 21 gada līdz 96 gadiem), un 3082 pacientiem bija  $\geq 65$  gadi, un 510 pacientiem bija  $\geq 75$  gadi. 58 % pacientu ķermeņa masas indekss (KMI) bija  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Klīniskās izstrādes programmā tika novērtēti 1085 pacienti, kuriem sākotnējā eGFR vērtība bija no 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> līdz 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### Ar placebo kontrolēti pētījumi

Kanagliflozīnu pētīja, lietojot monoterapijas veidā, divkāršajā terapijā kopā ar metformīnu, divkāršajā terapijā kopā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu, trīskāršajā terapijā kopā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu, trīskāršajā terapijā kopā ar metformīnu un pioglitazonu, un kā zāles papildus insulīnam (2. tabula). Kopumā kanagliflozīns salīdzinājumā ar placebo radīja klīniski un statistiski nozīmīgus ( $p < 0,001$ ) rezultātus attiecībā uz glikēmijas kontroli, tostarp HbA<sub>1c</sub>, tādu pacientu procentuālo daudzumu, kuriem tika sasniegta HbA<sub>1c</sub> vērtība < 7 %, glikozes koncentrācijas tukšā dūšā (*fasting plasma glucose - FPG*) izmaiņām salīdzinājumā ar pētījuma sākumu un glikozes

koncentrāciju 2 stundas pēc ēšanas (*postprandial glucose - PPG*). Turklāt salīdzinājumā ar placebo novēroja arī ķermeņa masas samazinājumu un sistoliskā asinsspiediena pazeminājumu.

**2. tabula. Efektivitātes rezultāti no placebo kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem<sup>a</sup>**

<b>Monoterapija (26 nedēļas)</b>			
	<b>Kanagliflozīns</b>		<b>Placebo (N = 192)</b>
	<b>100 mg (N = 195)</b>	<b>300 mg (N = 197)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Sākotnējā vērtība (vidēji)	8,06	8,01	7,97
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-0,77	-1,03	0,14
Atšķirība no placebo (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-0,91 <sup>b</sup> (-1,09; -0,73)	-1,16 <sup>b</sup> (-1,34; -0,98)	N/P <sup>c</sup>
<b>Pacienti (%), kuriem tika sasniegta HbA<sub>1c</sub> vērtība &lt; 7 %</b>	44,5 <sup>b</sup>	62,4 <sup>b</sup>	20,6
<b>Ķermeņa masa</b>			
Sākotnējā vērtība (vidēji) kg	85,9	86,9	87,5
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (%; koriģētā vidējā vērtība)	-2,8	-3,9	-0,6
Atšķirība no placebo (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-2,2 <sup>b</sup> (-2,9; -1,6)	-3,3 <sup>b</sup> (-4,0; -2,6)	N/P <sup>c</sup>
<b>Divkāršā terapija kopā ar metformīnu (26 nedēļas)</b>			
	<b>Kanagliflozīns + metformīns</b>		<b>Placebo + metformīns (N = 183)</b>
	<b>100 mg (N = 368)</b>	<b>300 mg (N = 367)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Sākotnējā vērtība (vidēji)	7,94	7,95	7,96
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-0,79	-0,94	-0,17
Atšķirība no placebo (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-0,62 <sup>b</sup> (-0,76; -0,48)	-0,77 <sup>b</sup> (-0,91; -0,64)	N/P <sup>c</sup>
<b>Pacienti (%), kuriem tika sasniegta HbA<sub>1c</sub> vērtība &lt; 7 %</b>	45,5 <sup>b</sup>	57,8 <sup>b</sup>	29,8
<b>Ķermeņa masa</b>			
Sākotnējā vērtība (vidēji) kg	88,7	85,4	86,7
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (%; koriģētā vidējā vērtība)	-3,7	-4,2	-1,2
Atšķirība no placebo (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-2,5 <sup>b</sup> (-3,1; -1,9)	-2,9 <sup>b</sup> (-3,5; -2,3)	N/P <sup>c</sup>
<b>Trīskāršā terapija kopā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu (26 nedēļas)</b>			
	<b>Kanagliflozīns + metformīns un sulfonilurīnvielas atvasinājums</b>		<b>Placebo + metformīns un sulfonilurīnviela s atvasinājums (N = 156)</b>
	<b>100 mg (N = 156)</b>	<b>300 mg (N = 157)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Sākotnējā vērtība (vidēji)	8,13	8,13	8,12
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-0,85	-1,06	-0,13
Atšķirība no placebo (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-0,71 <sup>b</sup> (-0,90; -0,52)	-0,92 <sup>b</sup> (-1,11; -0,73)	N/P <sup>c</sup>
<b>Pacienti (%), kuriem tika sasniegta HbA<sub>1c</sub> vērtība &lt; 7 %</b>	43,2 <sup>b</sup>	56,6 <sup>b</sup>	18,0
<b>Ķermeņa masa</b>			
Sākotnējā vērtība (vidēji) kg	93,5	93,5	90,8

Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (%; koriģētā vidējā vērtība)	-2,1	-2,6	-0,7
Atšķirība no placebo (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-1,4 <sup>b</sup> (-2,1; -0,7)	-2,0 <sup>b</sup> (-2,7; -1,3)	N/P <sup>c</sup>
<b>Terapija papildus insulīnam<sup>d</sup> (18 nedēļas)</b>			
	<b>Kanagliflozīns + insulīns</b>		<b>Placebo + insulīns (N = 565)</b>
	<b>100 mg (N = 566)</b>	<b>300 mg (N = 587)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Sākotnējā vērtība (vidēji)	8,33	8,27	8,20
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-0,63	-0,72	0,01
Atšķirība no placebo (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-0,65 <sup>b</sup> (-0,73; -0,56)	-0,73 <sup>b</sup> (-0,82; -0,65)	N/P <sup>c</sup>
<b>Pacienti (%), kuriem tika sasniegta HbA<sub>1c</sub> vērtība &lt; 7 %</b>	19,8 <sup>b</sup>	24,7 <sup>b</sup>	7,7
<b>Ķermeņa masa</b>			
Sākotnējā vērtība (vidēji) kg	96,9	96,7	97,7
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (%; koriģētā vidējā vērtība)	-1,8	-2,3	0,1
Atšķirība no placebo (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-1,9 <sup>b</sup> (-2,2; -1,5)	-2,4 <sup>b</sup> (-2,8; -2,0)	N/P <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Ārstēt paredzētā populācija, izmantojot pēdējo novērojumu pētījumā pirms glikēmijas "glābšanas" terapijas.

<sup>b</sup>  $p < 0,001$ , salīdzinot ar placebo.

<sup>c</sup> Nav piemērojams.

<sup>d</sup> Kanagliflozīns papildus insulīnam (kopā ar citām glikozes līmeni pazeminošām zālēm vai bez tām).

Papildus iepriekš minētajiem pētījumiem ar glikēmiju saistītie efektivitātes rezultāti 18 nedēļas ilgā divkāršās terapijas apakšpētījumā kopā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu un 26 nedēļas ilgā trīskāršās terapijas pētījumā kopā ar metformīnu un pioglitazonu, kopumā bija līdzīgi citos pētījumos novērotajiem.

#### Ar aktīvu līdzekli kontrolēti pētījumi

Kanagliflozīns tika salīdzināts ar glimepirīdu divkāršajā terapijā kopā ar metformīnu, kā arī ar sitagliptīnu trīskāršajā terapijā kopā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu (3. tabula). Lietojot kanagliflozīnu 100 mg divkāršajā terapijā kopā ar metformīnu, tika panākts līdzīgs HbA<sub>1c</sub> vērtības samazinājums salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem, bet ar 300 mg tika panākti labāki ( $p < 0,05$ ) HbA<sub>1c</sub> samazinājuma rādītāji nekā ar glimepirīdu, tādējādi pierādot vismaz līdzvērtīgu efektivitāti. Mazāka daļa pacientu, kas bija ārstēti ar kanagliflozīnu 100 mg (5,6 %) vai kanagliflozīnu 300 mg (4,9 %), pieredzēja vismaz vienu hipoglikēmijas epizodi/notikumu 52 nedēļas ilgās ārstēšanas laikā, salīdzinot ar grupu, kas tika ārstēta ar glimepirīdu (34,2 %). Pētījumā, kurā kanagliflozīnu 300 mg salīdzināja ar sitagliptīnu 100 mg trīskāršajā terapijā kopā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu, tika pierādīts, ka kanagliflozīns izraisa vismaz līdzvērtīgu ( $p < 0,05$ ) un izteiktāku ( $p < 0,05$ ) HbA<sub>1c</sub> vērtības samazinājumu salīdzinājumā ar sitagliptīnu. Hipoglikēmijas epizožu/notikumu sastopamība, lietojot kanagliflozīnu 300 mg un sitagliptīnu 100 mg, bija attiecīgi 40,7 % un 43,2 %. Novēroja arī būtisku ķermeņa masas un sistoliskā asinsspiediena vērtību pazeminājumu salīdzinājumā ar glimepirīdu un sitagliptīnu.

### **3. tabula. Efektivitātes rezultāti klīniskajiem pētījumiem, kas kontrolēti ar aktīvu līdzekli<sup>a</sup>**

<b>Salīdzinājumā ar glimepirīdu divkāršajā terapijā kopā ar metformīnu (52 nedēļas)</b>			
	<b>Kanagliflozīns + metformīns</b>		<b>Glimepirīds (titrēts) + metformīns (N = 482)</b>
	<b>100 mg (N = 483)</b>	<b>300 mg (N = 485)</b>	

<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Sākotnējā vērtība (vidēji)	7,78	7,79	7,83
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-0,82	-0,93	-0,81
Atšķirība no glimepirīda (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-0,01 <sup>b</sup> (-0,11; 0,09)	-0,12 <sup>b</sup> (-0,22; -0,02)	N/P <sup>c</sup>
<b>Pacienti (%), kuriem tika sasniegta HbA<sub>1c</sub> vērtība &lt; 7 %</b>	53,6	60,1	55,8
<b>Ķermeņa masa</b>			
Sākotnējā vērtība (vidēji) kg	86,8	86,6	86,6
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (%; koriģētā vidējā vērtība)	-4,2	-4,7	1,0
Atšķirība no glimepirīda (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-5,2 <sup>b</sup> (-5,7; -4,7)	-5,7 <sup>b</sup> (-6,2; -5,1)	N/P <sup>c</sup>
<b>Salīdzinājumā ar sitagliptīnu trīskāršajā terapijā kopā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu (52 nedēļas)</b>			
	<b>Kanagliflozīns 300 mg + metformīns un sulfonilurīnvielas atvasinājums (N = 377)</b>	<b>Sitagliptīns 100 mg + metformīns un sulfonilurīnvielas atvasinājums (N = 378)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Sākotnējā vērtība (vidēji)	8,12	8,13	
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-1,03	-0,66	
Atšķirība no sitagliptīna (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-0,37 <sup>b</sup> (-0,50; -0,25)		N/P <sup>c</sup>
<b>Pacienti (%), kuriem tika sasniegta HbA<sub>1c</sub> vērtība &lt; 7 %</b>	47,6	35,3	
<b>Ķermeņa masa</b>			
Sākotnējā vērtība (vidēji) kg	87,6	89,6	
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (%; koriģētā vidējā vērtība)	-2,5	0,3	
Atšķirība no sitagliptīna (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-2,8 <sup>d</sup> (-3,3; -2,2)		N/P <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Ārstēt paredzētā populācija, izmantojot pēdējo novērojumu pētījumā pirms glikēmijas "glābšanas" terapijas.

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

<sup>c</sup> Nav piemērojams.

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

### Īpašās pacientu grupas

Trīs pētījumos, ko veica īpašās pacientu grupās (gados vecāki pacienti, pacienti, kuriem eGFR bija no 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> līdz 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, un pacienti ar kardiovaskulāru slimību vai augstu tās risku), kanagliflozīnu pievienoja pacientu tā brīža stabilajai diabēta ārstēšanas shēmai (diēta, monoterapija vai kombinētā terapija).

### Gados vecāki cilvēki

Kopumā 714 pacienti, kuru vecums bija no ≥ 55 gadiem līdz ≤ 80 gadiem (227 pacienti, kuru vecums bija no 65 gadiem līdz 75 gadiem, un 46 pacienti, kuru vecums bija no 75 gadiem līdz ≤ 80 gadiem) un kuriem tā brīža diabēta ārstēšanas shēma (glikozes līmeni pazeminošas zāles un/vai diēta un fiziskās aktivitātes) nenodrošināja atbilstošu glikēmijas kontroli, piedalījās dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā 26 nedēļu pētījumā. Ar 100 mg un 300 mg tika novērotas statistiski nozīmīgas (p < 0,001) HbA<sub>1c</sub> izmaiņas no pētījuma sākuma salīdzinājumā ar placebo, proti, attiecīgi -0,57 % un -0,70 %. (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).



### Pacienti, kuriem eGFR bija no 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> līdz 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Apkopotā analizē par pacientiem (N = 721) ar sākotnējo eGFR vērtību no 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> līdz 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tika konstatēts, ka kanagliflozīns nodrošināja klīniski nozīmīgu HbA<sub>1c</sub> vērtības samazinājumu salīdzinājumā ar placebo, proti, tas bija -0,47 % ar kanagliflozīnu 100 mg un -0,52 % ar kanagliflozīnu 300 mg. Pacientiem ar sākotnējo eGFR vērtību no 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> līdz 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, kuri tika ārstēti ar kanagliflozīnu 100 mg vai kanagliflozīnu 300 mg, vidējais procentuālo ķermeņa masas izmaiņu uzlabojums salīdzinājumā ar placebo bija attiecīgi -1,8 % un -2,0 %.

Vairums pacientu ar sākotnējo eGFR vērtību no 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> līdz < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lietoja insulīnu un/vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu (85 % [614/721]). Atbilstoši paredzamajam hipoglikēmijas pieaugumam, ja insulīnam un/vai sulfonilurīnvielas atvasinājumam pievieno ar hipoglikēmiju nesaistītas zāles, bija vērojams hipoglikēmijas epizožu/notikumu pieaugums, kad kanagliflozīnu pievienoja insulīnam un/vai sulfonilurīnvielas atvasinājumam (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### Glikozes koncentrācija plazmā tukšā dūšā

Četros ar placebo kontrolētos pētījumos ārstēšana ar kanagliflozīnu, lietojot to monoterapijā vai papildus vienam vai diviem perorālajiem glikozes līmeni pazeminošajiem līdzekļiem, radīja attiecīgi šādas vidējās FPG izmaiņas no pētījuma sākuma salīdzinājumā ar placebo: no -1,2 mmol/l līdz -1,9 mmol/l ar kanagliflozīnu 100 mg un no -1,9 mmol/l līdz -2,4 mmol/l ar kanagliflozīnu 300 mg. Šāds samazinājums saglabājās visā ārstēšanas periodā un tuvu maksimālajam pēc pirmās ārstēšanas dienas.

### Glikozes koncentrācija pēc ēšanas

Izmantojot jauktas ēdienreizes slodzes testu, kanagliflozīns monoterapijā vai papildus vienām vai divām perorālām glikozes līmeni pazeminošām zālēm radīja attiecīgi šādu postprandiālās glikozes (PPG) vērtības samazinājumu no pētījuma sākuma salīdzinājumā ar placebo: no -1,5 mmol/l līdz -2,7 mmol/l ar kanagliflozīnu 100 mg un no -2,1 mmol/l līdz -3,5 mmol/l ar 300 mg; to noteica zemāka glikozes koncentrācija pirms ēdienreizes un samazinātas glikozes vērtības svārstības pēc ēšanas.

### Ķermeņa masa

Kanagliflozīns 100 mg un 300 mg, lietojot monoterapijā vai divkāršajā vai trīskāršajā terapijā papildus citām zālēm, ļāva panākt statistiski nozīmīgu ķermeņa masas procentuālo samazinājumu pēc 26 nedēļām salīdzinājumā ar placebo. Divos 52 nedēļas ilgos, aktīvi kontrolētos pētījumos, kuros kanagliflozīns tika salīdzināts ar glimepirīdu un sitagliptīnu, ar kanagliflozīnu, ko lietoja papildus metformīnam, tika panākts noturīgs un statistiski nozīmīgs ķermeņa masas procentuālais vidējais samazinājums, proti, attiecīgi -4,2 % un -4,7 % ar kanagliflozīnu 100 mg un 300 mg, salīdzinot ar glimepirīda un metformīna kombināciju (1,0 %), un -2,5 % ar kanagliflozīnu 300 mg kombinācijā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu, salīdzinot ar sitagliptīnu kombinācijā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu (0,3 %).

Pacientu apakšgrupā (N = 208) no aktīvi kontrolēta divkāršās terapijas pētījuma kopā ar metformīnu, kam tika veikta duālās enerģijas rentgenstaru densitometrija (DXA) un vēdera dobuma datortomogrāfijas (DT) skenēšana, lai novērtētu ķermeņa uzbūvi, tika pierādīts, ka aptuveni divas trešdaļas no ķermeņa masas samazinājuma, ko novēro ar kanagliflozīnu, nosaka tauku masas zudums, turklāt viscerālie un vēdera zemādas tauki zaudēti vienādā apmērā. Ķermeņa uzbūves apakšpētījumā, kurā tika izmantotas DXA ķermeņa uzbūves analīzes, piedalījās divi simti vienpadsmit (211) pacienti no gados vecāku pacientu klīniskā pētījuma. Tajā tika pierādīts, ka aptuveni divas trešdaļas no ķermeņa masas zuduma, ko saistīts ar kanagliflozīnu, atšķirībā no placebo nosaka tauku masas zudums. Netika konstatētas būtiskas kaulu blīvuma izmaiņas trabekulārajā un kortikālajā rajonā.

### Kardiovaskulārais drošums

2. un 3. fāzes pētījumos tika veikta iepriekš noteikta starpperioda metaanalīze par atzītiem nopietniem kardiovaskulāriem notikumiem 9632 pacientiem, kuriem bija 2. tipa cukura diabēts, tostarp par 4327 pacientiem (44,9 %), kuriem bija kardiovaskulāra slimība vai augsts kardiovaskulāro slimību risks un kuri piedalījās vienlaikus notiekošajā kardiovaskulārajā pētījumā. Saliktā primārā mērķa kritērija (laiks līdz kombinētam notikumam, kas ietvēra kardiovaskulāru nāvi, insultu bez letāla

iznākuma, miokarda infarktu bez letāla iznākuma vai nestabilu stenokardiju, kad nepieciešama hospitalizācija) riska attiecība starp kanagliflozīnu (apvienojot abas devas) un aktīvo salīdzinošo zāļu un placebo kombināciju bija 0,91 (95 % TI: 0,68; 1,22); līdz ar to nebija pierādījumu, ka kanagliflozīns būtu saistīts ar palielinātu kardiovaskulāro risku salīdzinājumā ar salīdzinošajām zālēm. Riska attiecība 100 mg un 300 mg devai bija vienāda.

#### Asinsspiediens

Ar placebo kontrolētos pētījumos ārstēšana ar kanagliflozīnu 100 mg un 300 mg radīja vidējā sistoliskā asinsspiediena pazeminājumu attiecīgi par -3,9 mmHg un -5,3 mmHg, salīdzinot ar placebo (-0,1 mmHg), un mazāku ietekmi uz diastolisko asinsspiedienu ar vidējām izmaiņām, ko radīja kanagliflozīns 100 mg un 300 mg, attiecīgi -2,1 mmHg un -2,5 mmHg, salīdzinājumā ar placebo (-0,3 mmHg). Būtiskas pulsa izmaiņas netika konstatētas.

#### Pacienti ar sākotnējo HbA<sub>1c</sub> vērtību no > 10 līdz ≤ 12 %

Apakšpētījumā, kurā piedalījās pacienti ar sākotnējo HbA<sub>1c</sub> vērtību no > 10 līdz ≤ 12 %, lietojot kanagliflozīnu monoterapijā, sākotnējā HbA<sub>1c</sub> vērtība (nav pielāgota placebo) ar kanagliflozīnu 100 mg un 300 mg samazinājās attiecīgi par -2,13 % un -2,56 %.

#### Pediatrikā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par kanagliflozīnu 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Kanagliflozīna farmakokinētika veseliem indivīdiem un pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu būtībā ir līdzīga. Pēc vienreizējas perorālas 100 mg vai 300 mg devas lietošanas veseliem indivīdiem kanagliflozīns strauji uzsūcās, un maksimālā koncentrācija plazmā tika konstatēta 1 stundas līdz 2 stundu laikā pēc zāļu lietošanas ( $T_{max}$  mediāna). Kanagliflozīna  $C_{max}$  plazmā un zemlīknes laukums palielinājās proporcionāli devai robežās no 50 mg līdz 300 mg. Šķietamais terminālais pusperiods ( $t_{1/2}$ ) (ko izsaka kā vidējo vērtību ± standartnovirze) 100 mg un 300 mg devai bija attiecīgi  $10,6 \pm 2,13$  stundas un  $13,1 \pm 3,28$  stundas. Līdzsvara stāvoklis tika sasniegta 4 dienu līdz 5 dienu laikā, kad vienreiz dienā tika lietots kanagliflozīns 100 - 300 mg devā. Kanagliflozīnam nepiemīt no laika atkarīga farmakokinētika, un pēc vairākkārtējām 100 mg vai 300 mg devām tas uzkrājās plazmā līdz 36 %.

#### Uzsūkšanās

Kanagliflozīna vidējā absolūtā biopieejamība pēc perorālas lietošanas ir aptuveni 65 %. Vienlaicīga ēdienreize ar augstu tauku saturu kanagliflozīna farmakokinētiku neietekmēja, tādēļ Invokana var lietot ēdienreizi laikā vai ārpus tām. Tomēr, ņemot vērā spēju samazināt glikozes koncentrācijas plazmā svārstības pēc ēšanas, kavējot glikozes uzsūkšanos zarnu traktā, Invokana ieteicams lietot pirms dienas pirmās ēdienreizes (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

#### Izkliede

Vidējais kanagliflozīna izklijes tilpums līdzsvara fāzē pēc vienreizējas intravenozas infūzijas veseliem indivīdiem bija 119 litri, kas liecina par plašu izklijedi audos. Kanagliflozīns izteikti (99 % apmērā) saistās pie plazmas olbaltumvielām, galvenokārt pie albumīniem. Saistīšanās pie olbaltumvielām nav atkarīga no kanagliflozīna koncentrācijas plazmā. Pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem saistīšanās pie olbaltumvielām nav būtiski traucēta.

#### Biotransformācija

Galvenais kanagliflozīna metaboliskās eliminācijas ceļš ir *O*-glikuronizācija, un glikuronizāciju veic pamatā UGT1A9 un UGT2B4, veidojot divus neaktīvus *O*-glikuronīda metabolītus. CYP3A4 mediētais (oksidatīvais) kanagliflozīna metabolisms cilvēkiem ir minimāls (aptuveni 7 % apmērā).

*In vitro* pētījumos kanagliflozīns koncentrācijā, kas pārsniedz terapeitisko, neinhibēja citohroma P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 un CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 izoenzīmus un neinducēja CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 izoenzīmus. *In vivo* nav novērota klīniski būtiska ietekme uz CYP3A4 (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### Eliminācija

Pēc vienreizējas perorālas [<sup>14</sup>C]kanagliflozīna devas lietošanas veseliem indivīdiem 41,5 %, 7,0 % un 3,2 % no lietotās radioaktīvās devas tika atgūta fēcēs attiecīgi kanagliflozīna, hidroksilēta metabolīta un *O*-glikuronīdu metabolītu veidā. Kanagliflozīna enterohepātiskā cirkulācija bija minimāla.

Aptuveni 33 % no lietotās radioaktīvās devas tika izvadīti ar urīnu, galvenokārt *O*-glikuronīda metabolītu veidā (30,5 %). Mazāk nekā 1 % no devas tika izvadīta neizmainīta kanagliflozīna veidā ar urīnu. Kanagliflozīna 100 mg un 300 mg devu renālais klīrenss bija no 1,30 ml/min līdz 1,55 ml/min.

Kanagliflozīns ir zāles ar mazu klīrensu — tā vidējais sistēmiskais klīrenss veseliem indivīdiem pēc intravenozas lietošanas ir aptuveni 192 ml/min.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Pacienti ar nieru darbības traucējumiem*

Nemaskētā vienreizējas devas pētījumā tika vērtēta 200 mg kanagliflozīna devas farmakokinētika indivīdiem ar dažādas smaguma pakāpes nieru darbības traucējumiem (ko klasificēja pēc CrCl vērtības, pamatojoties uz *Cockroft-Gault* vienādojumu) salīdzinājumā ar farmakokinētiku veseliem indivīdiem. Pētījumā piedalījās 8 indivīdi ar normāliem nieru darbības rādītājiem (CrCl ≥ 80 ml/min), 8 indivīdi ar viegliem nieru darbības traucējumiem (CrCl no 50 ml/min līdz 80 ml/min), 8 indivīdi ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl no 30 ml/min līdz 50 ml/min), un 8 indivīdi ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl < 30 ml/min), kā arī 8 indivīdi ar NSGS, kuriem tika veikta hemodialīze.

Indivīdiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem kanagliflozīna  $C_{max}$  bija mēreni paaugstināta, proti, attiecīgi par 13 %, 29 % un 29 %, bet indivīdiem, kuriem tika veikta hemodialīze, tas tā nebija. Salīdzinot ar veseliem indivīdiem, kanagliflozīna plazmas zemlīknes laukums (AUC) indivīdiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem bija attiecīgi par 17 %, 63 % un 50 % lielāks, bet indivīdiem ar NSGS tas bija līdzīgs kā veseliem indivīdiem.

Hemodialīzes ceļā tika izvadīts niecīgs kanagliflozīna daudzums.

#### *Pacienti ar aknu darbības traucējumiem*

Salīdzinot ar indivīdiem ar normāliem aknu darbības rādītājiem, indivīdiem, kuri atbilda A kategorijai pēc *Child-Pugh* klasifikācijas (viegli aknu darbības traucējumi), pēc vienreizējas 300 mg kanagliflozīna devas kanagliflozīna  $C_{max}$  un  $AUC_{\infty}$  vērtības vidējā ģeometriskā attiecība bija attiecīgi 107 % un 110 %, savukārt indivīdiem, kuri atbilda B kategorijai pēc *Child-Pugh* klasifikācijas (vidēji smagi aknu darbības traucējumi), tās bija attiecīgi 96 % un 111 %.

Šīs atšķirības netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām. Nav klīniskās pieredzes ar pacientiem, kuri atbilst C kategorijai pēc *Child-Pugh* klasifikācijas (smagi aknu darbības traucējumi).

#### *Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadi)*

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, vecumam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz kanagliflozīna farmakokinētiku (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

#### *Pediātriskā populācija*

Nav veikti pētījumi par kanagliflozīna farmakokinētiku pediātriskajiem pacientiem.

### Citas īpašas pacientu grupas

#### Farmakoģenētika

Gan UGT1A9, gan UGT2B4 ir ģenētiski polimorfī transportproteīni. Apvienotā klīnisko datu analīzē pētījuma dalībniekiem tika novērota kanagliflozīna AUC palielināšanās par 26 % UGT1A9\*1/\*3 nēsātājiem un par 18 % UGT2B4\*2/\*2 nēsātājiem. Šī kanagliflozīna kopējās iedarbības palielināšanās, domājams, nav klīniski būtiska. Ietekme homozigotiskiem pacientiem (UGT1A9\*3/\*3, biežums < 0,1 %), domājams, varētu būt daudz izteiktāka, taču nav pētīta.

Dzimumam, rases/etniskajai piederībai vai ķermeņa masas indeksam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz kanagliflozīna farmakokinētiku.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Kanagliflozīnam nekonstatēja ietekmi uz fertilitāti un agrīnu embrija attīstību žurkām, ja iedarbības līmenis līdz pat 19 reizēm pārsniedza iedarbību cilvēkam, lietojot maksimālo cilvēkam ieteicamo devu (*maximum recommended human dose; MRHD*).

Žurku embrionālās un augļa attīstības pētījumā metatarsālo kaulu pārkaulošanās aizkavēšanās tika novērota, ja sistēmiskā kopējā iedarbība 73 reizes un 19 reizes pārsniedza klīnisko kopējo iedarbību attiecīgi 100 mg un 300 mg devai. Nav zināms, vai pārkaulošanās aizkavēšanās var būt saistāma ar kanagliflozīna ietekmi uz kalcija homeostāzi, kāda novērota pieaugušām žurkām. Pārkaulošanās aizkavēšanos novēroja, lietojot kanagliflozīna un metformīna kombināciju. Aizkavēšanās pie kanagliflozīna iedarbības, kas 43 un 12 reizes pārsniedza klīniskās iedarbības līmeni, lietojot attiecīgi 100 mg un 300 mg devas, bija izteiktāka nekā gadījumos, kad lietots tikai metformīns.

Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumā kanagliflozīna lietošana žurku mātītēm no 6. grūsnības dienas līdz 20. laktācijas dienai izraisīja ķermeņa masas samazināšanos vīriešu un sieviešu dzimuma pēcnācējiem, lietojot mātītei toksiskas devas > 30 mg/kg/dienā (ekspozīcija  $\geq$  5,9 reizes pārsniedz kanagliflozīna iedarbību cilvēkam, lietojot *MHRD*). Toksiskā ietekme uz mātīti izpaudās ar samazinātu ķermeņa masas pieaugumu.

Pētījumā jaunām žurkām kanagliflozīna lietošana no 1. līdz 90. postnatālā perioda dienai neizraisīja palielinātu jutīgumu, salīdzinot ar ietekmi, kādu novēroja pieaugušām žurkām. Tomēr pie līmeņa bez novērotas ietekmes (*No Observed Effect Level; NOEL*), ja ekspozīcija 2,4 un 0,6 reizes pārsniedza klīnisko iedarbību, lietojot attiecīgi 100 mg un 300 mg devas, novēroja nieru blādiņu paplašināšanos, un aptuveni vienu mēnesi ilgajā atlabšanas periodā tā pilnībā neizzuda. Pastāvīgas nieru pārmaiņas jaunām žurkām ar vislielāko varbūtību ir saistītas ar samazinātu augošu žurku nieru spēju tikt galā ar kanagliflozīna izraisīto urīna tilpuma palielināšanos, jo funkcionālā žurku nieru nobriešana turpinās līdz sešu nedēļu vecumam.

Divu gadu pētījumā, lietojot devas 10, 30 un 100 mg/kg, kanagliflozīns nepalielināja audzēju sastopamību peļu tēviņiem vai mātītēm. Pēc AUC ekspozīcijas lielākā deva, proti, 100 mg/kg, līdz pat 14 reizēm pārsniedza klīnisko devu 300 mg. Visās pētītajās devās (10, 30 un 100 mg/kg) kanagliflozīns palielināja sēklinieku Leidiga šūnu audzējus žurku tēviņiem; mazākā deva, proti, 10 mg/kg, aptuveni 1,5 reizes pārsniedz klīnisko devu 300 mg, vērtējot pēc AUC ekspozīcijas. Lielāka kanagliflozīna deva (100 mg/kg) žurku tēviņiem un mātītēm palielināja feohromocitomas un nieru kanāliņu audzēju sastopamību; vērtējot pēc AUC ekspozīcijas, feohromocitomas un nieru kanāliņu audzēju NOEL, vērtība, kas ir 30 mg/kg dienā, aptuveni 4,5 reizes pārsniedz ekspozīciju, lietojot klīnisko dienas devu 300 mg. Pamatojoties uz preklīniskajiem un klīniskajiem mehānismu pētījumiem, Leidiga šūnu audzējus, nieru kanāliņu audzējus un feohromocitomas uzskata par žurkām specifiskiem. Kanagliflozīna ierosinātie nieru kanāliņu audzēji un feohromocitomas žurkām, šķiet, izraisa ogļhidrātu malabsorbēcija, kas rodas kā sekas kanagliflozīna inhibējošajai iedarbībai uz SGLT1 žurku zarnu traktā; mehānismam vēltītajos klīniskajos pētījumos nav pierādīta ogļhidrātu malabsorbēcija cilvēkiem, lietojot pat tādas kanagliflozīna devas, kas līdz 2 reizes pārsniedz maksimālo klīnisko devu. Leidiga

šūnu audzėjus saista ar palielinātu luteinizējošā hormona (LH) daudzumu, kas ir zināms Leidiga šūnu audzēju veidošanās mehānisms žurkām. 12 nedēļas ilgā klīniskajā pētījumā vīriešu dzimuma pacientiem, kuri tika ārstēti ar kanagliflozīnu, nestimulēta LH koncentrācija nepieauga.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols

Bezūdens laktoze  
Mikrokristāliskā celuloze  
Hidroksipropilceluloze  
Kroskarmelozes nātrija sāls  
Magnija stearāts

#### Tabletes apvalks

Polivinilspirts  
Titāna dioksīds (E171)  
Makrogols 3350  
Talks  
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Polivinilhlorīda/alumīnija (PVH/Al) perforēts atsevišķu devu blisteris.  
Iepakojumu lielumi: 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 un 100 x 1 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

## **7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/13/884/001 (10 tablešu)

EU/1/13/884/002 (30 tablešu)

EU/1/13/884/003 (90 tablešu)

EU/1/13/884/004 (100 tablešu)

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2013. gada 15. novembris.

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Invokana 300 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur kanagliflozīna hemihidrātu, kura daudzums atbilst 300 mg kanagliflozīna (*canagliflozinum*).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību:

Katra tablete satur 117,78 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Tablete ir balta, kapsulas formā, aptuveni 17 mm gara, ar tūlītēju iedarbību un apvalkota, ar “CFZ” vienā pusē un “300” otrā pusē.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Invokana ir indicēts pieaugušajiem no 18 gadu vecuma ar 2. tipa cukura diabētu glikēmijas kontroles uzlabošanai:

Monoterapijas veidā

Pacientiem, kuriem metformīna lietošana nav piemērota nepanesamības vai kontrindikāciju dēļ, ja ar diētu un fiziskajām aktivitātēm vien netiek nodrošināta atbilstoša glikēmijas kontrole.

Papildterapijas veidā

Papildterapijas veidā kopā ar citām glikozes līmeni pazeminošām zālēm, tostarp insulīnu, ja tās kopā ar diētu un fiziskajām aktivitātēm nenodrošina atbilstošu glikēmijas kontroli (pieejamo informāciju par dažādiem papildterapijas veidiem skatīt 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktā).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā kanagliflozīna sākuma deva ir 100 mg vienreiz dienā; Ja nepieciešama striktāka glikēmijas kontrole, pacientiem, kuri labi panes kanagliflozīna 100 mg devu vienreiz dienā un kuriem eGFR ir  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vai CrCl  $\geq 60$  ml/min, devu var palielināt līdz 300 mg vienreiz dienā perorāli (skatīt turpmāk un 4.4. apakšpunktu).

Jāievēro piesardzība, ja tiek palielināta deva pacientiem, kuriem ir 75 gadi un vairāk, pacientiem, kuriem ir pierādīta kardiovaskulāra slimība, un citiem pacientiem, kuriem sākotnējā kanagliflozīna ierosinātā diurēze rada risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem ir šķidrums zuduma simptomi, pirms kanagliflozīna lietošanas ieteicams koriģēt šo stāvokli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja kanagliflozīnu lieto kā papildu terapiju kopā ar insulīnu vai insulīna sekrēciju veicinošu līdzekli (piemēram, sulfonilurīnvielas atvasinājumu), var apsvērt mazāku insulīna vai insulīna sekrēciju veicinošā līdzekļa devu, lai samazinātu hipoglikēmijas risku (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

#### Gados vecāki cilvēki ( $\geq 65$ gadi)

Jāņem vērā nieru darbības rādītāji un šķidrums zuduma risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem, kuriem eGFR ir robežās no 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> līdz 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vai CrCl ir robežās no 60 ml/min līdz 90 ml/min, deva nav jāpielāgo.

Kanagliflozīnu nedrīkst lietot pacientiem ar eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vai CrCl < 60 ml/min. Pacientiem, kuri labi panes kanagliflozīnu un kuriem eGFR pastāvīgi ir mazāks par 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vai CrCl ir mazāks par 60 ml/min, kanagliflozīna deva ir jākorģē uz 100 mg vienreiz dienā vai jāturpina lietot 100 mg deva vienreiz dienā. Kanagliflozīna lietošana jāpārtrauc, ja eGFR pastāvīgi ir mazāks par 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vai ja CrCl pastāvīgi ir mazāks par 45 ml/min (skatīt 4.4., 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Kanagliflozīnu nedrīkst lietot arī pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā (NSGS) vai pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, jo nav paredzams, ka šādās pacientu grupās šīs zāles būs efektīvas (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

#### Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo.

Kanagliflozīns nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, un to neiesaka šādiem pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### Pediātriskā populācija

Kanagliflozīna drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, vēl nav pierādīta. Dati nav pieejami.

#### Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Invokana jālieto perorāli vienreiz dienā, vēlams pirms dienas pirmās ēdienreizes. Tabletes jānorij veselas.

Devas izlaišanas gadījumā tā jālieto, tiklīdz pacients par to atceras, tomēr vienā dienā nedrīkst lietot dubultu devu.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Vispārēji brīdinājumi

Invokana nav pētīts pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu, un tādēļ to nav ieteicams lietot šādiem pacientiem.



Invokana nedrīkst lietot diabētiskās ketoacidozes ārstēšanai, jo tādā gadījumā tas varētu nebūt efektīvs.

#### Lietošana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem

Kanagliflozīna efektivitāte ir atkarīga no nieru darbības, un tā efektivitāte pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ir samazināta, bet pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem tās nav (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ir ziņots par lielāku nevēlamo blakusparādību, kuras saistītas ar šķidruma zudumu (piemēram, posturāls reibonis, ortostatiska hipotensija, hipotensija) sastopamību starp pacientiem, kuriem eGFR ir < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vai kuriem CrCl ir < 60 ml/min, īpaši lietojot 300 mg devu. Turklāt ir ziņots, ka šādiem pacientiem biežāk rodas paaugstināta kālija koncentrācija un ir izteiktāks kreatinīna koncentrācijas serumā un atlieku slāpekļa koncentrācijas asinīs (BUN) pieaugums (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Tādēļ pacientiem, kuriem eGFR ir < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vai CrCl ir < 60 ml/min, jālieto 100 mg kanagliflozīna vienreiz dienā un kanagliflozīnu nedrīkst lietot pacientiem ar eGFR < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vai CrCl < 45 ml/min (skatīt 4.2. apakšpunktu). Kanagliflozīna lietošana smagu nieru darbības traucējumu (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vai CrCl < 30 ml/min) un NSGS gadījumā nav pēfīta.

Ieteicams veikt nieru darbības uzraudzību pēc šādas shēmas:

- pirms kanagliflozīna terapijas sākuma un turpmāk vismaz reizi gadā (skatīt 4.2., 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktu);
- pirms tiek sākta vienlaicīga terapija ar zālēm, kas varētu pavājināt nieru darbību, un periodiski pēc tam;
- ja nieru darbība atbilst vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, vismaz 2 līdz 4 reizes gadā. Ja nieru darbība pastāvīgi ir mazāka par eGFR 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vai CrCl <45 ml/min, kanagliflozīna lietošana ir jāpārtrauc.

#### Lietošana pacientiem, kuri pakļauti ar šķidruma zudumu saistītu nevēlamo blakusparādību riskam

Kanagliflozīna darbības mehānisms dēļ, pastiprinot glikozes izvadīšanu ar urīnu (GIU), tiek inducēta osmotiska diurēze, kas var samazināt intravaskulāro tilpumu un pazemināt asinsspiedienu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Kontrolētos klīniskajos pētījumos ar kanagliflozīnu nevēlamo blakusparādību, kas saistītas ar šķidruma zudumu (piemēram, posturāls reibonis, ortostatiskā hipotensija vai hipotensija), pieaugumu biežāk novēroja ar 300 mg devu, un visbiežāk šādas nevēlamās blakusparādības radās pirmo trīs mēnešu laikā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem risku var radīt kanagliflozīna ierosināta asinsspiediena pazemināšanās, piemēram, pacientiem ar diagnosticētu kardiovaskulāru slimību, pacientiem ar eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, antihipertensīvos līdzekļus lietojošiem pacientiem, kuriem anamnēzē ir hipotensija, diurētiskos līdzekļus lietojošiem pacientiem un gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi), jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Šķidruma zuduma dēļ pirmo 6 nedēļu laikā pēc ārstēšanas sākuma, lietojot kanagliflozīnu, parasti novērots neliels eGFR vērtības vidējais samazinājums. Pacientiem, kuriem ir iespējams izteiktāks intravaskulārā tilpuma samazinājums, kā aprakstīts iepriekš, dažkārt novērots izteiktāks eGFR vērtības samazinājums (par > 30 %), kas pakāpeniski uzlabojās; dažkārt tā dēļ ārstēšanu ar kanagliflozīnu bija jāpārtrauc (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem jāiesaka ziņot par šķidruma zuduma simptomiem. Kanagliflozīna lietošana nav ieteicama pacientiem, kuri jau lieto cilpas diurētiskos līdzekļus (skatīt 4.5. apakšpunktu) vai kuriem jau ir šķidruma zudums, piemēram, akūtas slimības (piemēram, kuņģa un zarnu trakta slimības) dēļ.

Ja pacientiem, kuri lieto kanagliflozīnu, vienlaikus ir stāvoklis, kas var izraisīt šķidruma zudumu (piemēram, kuņģa-zarnu trakta slimība), ieteicams rūpīgi sekot līdzi hidratācijas stāvoklim (piemēram, fizikālā izmeklēšana, asinsspiediena mērījumi, laboratoriskie izmeklējumi, tostarp nieru darbības pārbaudes) un elektrolītu koncentrācijai serumā. Pacientiem, kuriem kanagliflozīna terapijas laikā rodas šķidruma zudums, var apsvērt īslaicīgu ārstēšanas pārtraukumu, līdz stāvoklis ir koriģēts. Ja ārstēšana pārtraukta, jāapsver biežs glikozes monitorings.

#### Diabētiska ketoacidoze

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ar SGLT2 inhibitoriem (arī kanagliflozīnu) ārstētajiem pacientiem retos gadījumos ir novērota diabētiska ketoacidoze (DKA), arī dzīvībai bīstamas DKA gadījumi. Daudzos gadījumos šī stāvokļa izpausmes bija netipiskas, tikai ar mērenu glikozes līmeņa paaugstināšanos asinīs (< 14 mmol/l jeb 250 mg/dl). Nav zināms, vai DKA iespējamība palielinās pēc lielāku kanagliflozīna devu lietošanas.

Nespecifisku simptomu, piemēram, sliktas dūšas, vemšanas, anoreksijas, vēdera sāpju, pārmērīgu slāpju, apgrūtinātas elpošanas, apjukuma, neparasta nespēka vai miegainības gadījumos jāapsver diabētiskas ketoacidozes risks. Ja rodas šādi simptomi, pacients neatkarīgi no glikozes līmeņa viņa asinīs nekavējoties jāizmeklē attiecībā uz ketoacidozi.

To pacientu, kam ir iespējama vai diagnosticēta DKA, ārstēšana ar kanagliflozīnu nekavējoties jāpārtrauc.

Terapija jāpārtrauc plašu ķirurģisku operāciju vai akūtu nopietnu slimību dēļ stacionētiem pacientiem. Abos gadījumos pēc pacienta stāvokļa stabilizēšanās kanagliflozīna terapiju drīkst atsākt.

Pirms sākt kanagliflozīna lietošanu, jāapsver tie pacienta anamnēzes faktori, kas var radīt noslieci uz ketoacidozi.

Lielāks DKA risks var būt pacientiem ar samazinātu bēta šūnu funkciju rezervi (piemēram, 2. tipa cukura diabēta slimniekiem ar zemu C peptīda līmeni, pieaugušajiem ar latentu autoimūnu diabētu [LADA] vai pacientiem ar pankreatītu anamnēzē), pacientiem ar patoloģijām, kas izraisa uzņemto uzturvielu daudzuma samazināšanos vai smagu dehidratāciju, pacientiem, kam ir samazinātas insulīna devas, un pacientiem, kam, piemēram, akūtas slimības, ķirurģiskas operācijas vai pārmērīgas alkoholisko dzērienu lietošanas dēļ ir palielināta nepieciešamība pēc insulīna. Šādiem pacientiem SGLT2 inhibitori jālieto piesardzīgi.

Pacientiem, kam SGLT2 inhibitoru lietošanas laikā jau ir bijusi DKA, SGLT2 inhibitoru terapijas atsākšana nav ieteicama, ja vien nav identificēts un novērsts cits nepārprotams DKA izraisījušais faktors.

Kanagliflozīna drošums un efektivitāte pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu nav noteikta, un 1. tipa cukura diabēta slimnieku ārstēšanai kanagliflozīnu nedrīkst lietot. Klīniskajos pētījumos iegūtie ierobežotie dati liek uzskatīt, ka ar SGLT2 inhibitoriem ārstētiem 1. tipa cukura diabēta slimniekiem bieži rodas DKA.

#### Paaugstināts hematokrīta līmenis

Veicot ārstēšanu ar kanagliflozīnu, novēroja hematokrīta līmeņa paaugstināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu); tādēļ pacientiem, kuriem jau ir paaugstināts hematokrīta līmenis, jāievēro piesardzība.

#### Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadi)

Gados vecākiem pacientiem varētu būt lielāks šķidruma zuduma risks, pastāv lielāka iespējamība, ka viņi varētu tikt ārstēti ar diurētiskajiem līdzekļiem un ka viņiem varētu būt nieru darbības traucējumi. Ir ziņots, ka starp pacientiem, kuru vecums ir ≥ 75 gadi, ir lielāka ar šķidruma zudumu saistītu nevēlamo blakusparādību (piemēram, posturāla reiboņa, ortostatiskas hipotensijas, hipotensijas)

sastopamība. Turklāt ziņots par izteiktāku eGFR vērtību samazinājumu šādiem pacientiem (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

### Dzimumorgānu sēnīšinfekcijas

Atbilstoši nātrija-glikozes sajūgtā transportproteīna 2 (SGLT2) inhibīcijas mehānismam, kas nosaka pastiprinātu GIU, klīniskajos pētījumos ziņots par vulvovaginālu kandidozi sievietēm un balanītu vai balanopostītu vīriešiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lielāka infekcijas rašanās iespējamība ir vīriešu un sieviešu dzimuma pacientiem, kuriem anamnēzē jau ir dzimumorgānu sēnīšinfekcijas. Balanīts vai balanopostīts galvenokārt radās tādiem vīriešu dzimuma pacientiem, kuriem nebija veikta apgraizīšana. Retos gadījumos ziņots par fimozī, un dažkārt tika veikta apgraizīšana. Lielāko daļu dzimumorgānu sēnīšinfekciju ārstēja ar lokāli lietojamiem pretsēnīšu līdzekļiem, ko bija parakstījis veselības aprūpes speciālists vai kas bija izvēlēti pašārstēšanās ceļā, vienlaikus turpinot terapiju ar Invokana.

### Sirds mazspēja

Pieredze par pacientiem ar III pakāpes sirds mazspēju pēc *New York Heart Association* (NYHA) klasifikācijas ir ierobežota, un nav klīnisko pētījumu pieredzes par kanagliflozīna lietošanu pacientiem ar IV pakāpes sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas.

### Laboratorijā veiktās urīna analīzes

Ņemot vērā kanagliflozīna darbības mehānismu, pacientiem, kuri lieto kanagliflozīnu, tiks konstatēta glikoze urīnā.

### Laktozes nepanesamība

Tabletes satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesamību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

### Farmakodinamiskā mijiedarbība

#### Diurētiskie līdzekļi

Kanagliflozīns var pastiprināt diurētisko līdzekļu darbību un palielināt dehidratācijas un hipotensijas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Insulīns un insulīna sekrēciju veicinošie līdzekļi

Insulīns un insulīna sekrēciju veicinošie līdzekļi, piemēram, sulfonilurīnvielas atvasinājumi, var izraisīt hipoglikēmiju. Tādēļ, lietojot kombinācijā ar kanagliflozīnu, var būt nepieciešama mazāka insulīna vai insulīna sekrēciju veicinošā līdzekļa deva, lai mazinātu hipoglikēmijas risku (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

### Farmakokinētiskā mijiedarbība

#### Citu zāļu ietekme uz kanagliflozīnu

Kanagliflozīna metabolismu nodrošina galvenokārt konjugācija ar glikuronīdu, ko pastarpina UDF glikuronoziltransferāze 1A9 (UGT1A9) un 2B4 (UGT2B4). Kanagliflozīnu transportē P-glikoproteīns (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīns (*Breast Cancer Resistance Protein - BCRP*).

Enzīmu inducētāji (piemēram, divšķautņu asinszāle [*Hypericum perforatum*], rifampicīns, barbiturāti, fenitoīns, karbamazepīns, ritonavīrs, efavirens) var samazināt kanagliflozīna ekspozīciju. Pēc kanagliflozīna un rifampicīna (dažādu aktīvo transportētāju un zāles metabolizējošo enzīmu inducētājs) vienlaicīgas lietošanas novērota par 51 % samazināta kanagliflozīna sistēmiskā ekspozīcija

(AUC) un par 28 % samazināta maksimālā koncentrācija ( $C_{max}$ ). Šāds kanagliflozīna ekspozīcijas samazinājums var mazināt efektivitāti.

Ja vienlaikus ar kanagliflozīnu jālieto kombinēts šo UGT enzīmu un transporta proteīnu inducētājs, piemērots ir glikēmijas kontroles monitorings, lai izvērtētu atbildes reakciju uz kanagliflozīna lietošanu. Ja vienlaikus ar kanagliflozīnu jālieto šo UGT enzīmu inducētāji, devas palielināšanu līdz 300 mg vienu reizi dienā var apsvērt pacientiem, kas pašlaik paņem kanagliflozīnu pa 100 mg vienu reizi dienā, kuriem  $eGFR \geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vai  $CrCl \geq 60$  ml/min un kuriem ir nepieciešama papildu glikēmijas kontrole. Pacientiem, kuriem  $eGFR$  ir robežās no 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> līdz 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vai  $CrCl$  ir robežās no 45 ml/min līdz 60 ml/min, kuri lieto kanagliflozīnu pa 100 mg dienā vienlaikus ar UGT enzīma inducētāju un kuriem ir nepieciešama papildu glikēmijas kontrole, jāapsver cita glikozes līmeni pazeminoša līdzekļa lietošana (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Kolestiramīns var iespējami mazināt kanagliflozīna kopējo iedarbību. Kanagliflozīna deva jālieto vismaz 1 stundu pirms vai 4-6 stundas pēc žultsskābju sekvestranta lietošanas, lai mazinātu iespējamu mijiedarbību ar tā uzsūkšanos.

Mijiedarbības pētījumi liecina, ka kanagliflozīna farmakokinētiku neietekmē metformīns, hidrohlortiazīds, perorālie kontraceptīvie līdzekļi (etinilestradiols un levonorgestrels), ciklosporīns un/vai probenecīds.

#### Kanagliflozīna ietekme uz citām zālēm

**Digoksīns:** kombinējot 300 mg kanagliflozīna vienreiz dienā 7 dienas ar vienreizēju 0,5 mg digoksīna devu, pēc tam 6 dienas lietojot 0,25 mg devu dienā, par 20 % palielinājās digoksīna AUC, un par 36 % paaugstinājās digoksīna  $C_{max}$ , iespējams, P-gp inhibēšanas dēļ. Novērots, ka kanagliflozīns *in vitro* inhibē P-gp. Pacienti, kuri lieto digoksīnu vai citus sirds glikozīdus (piemēram, digitoksīnu), atbilstoši jānovēro.

**Dabigatrāns:** kanagliflozīna (vāja P-gp inhibitora) vienlaikus lietošanas ietekme uz dabigatrāna eteksilātu (P-gp substrāts) nav pētīta. Tā kā kanagliflozīna klātienē dabigatrāna koncentrācija var palielināties, gadījumos, kad dabigatrāns tiek lietots vienlaikus ar kanagliflozīnu, pacienti ir jānovēro (asiņošanas vai anēmijas izpausmes).

**Simvastatīns:** kanagliflozīnu devā 300 mg vienreiz dienā 6 dienas kombinējot ar vienreizēju 40 mg simvastatīna (CYP3A4 substrāts) devu, simvastatīna AUC palielinājās par 12 % un  $C_{max}$  paaugstinājās par 9 %, kā arī simvastatīna skābes AUC palielinājās par 18 % un  $C_{max}$  paaugstinājās par 26 %. Simvastatīna un simvastatīna skābes ekspozīcijas pieaugumu neuzskata par klīniski nozīmīgu.

Nevar izslēgt, ka kanagliflozīns zarnu līmenī inhibē BCRP, kā rezultātā var pastiprināties BCRP transportētu zāļu, piemēram, noteiktu stafīnu (rosuvastatīna) un dažu pretvēža zāļu, iedarbība.

Mijiedarbības pētījumos kanagliflozīns pēc farmakokinētiskā līdzsvara iestāšanās nav klīniski būtiski ietekmējis metformīna, perorālo kontraceptīvo līdzekļu (etinilestradiola un levonorgestrela), glībenklamīda, paracetamola, hidrohlortiazīda un varfarīna farmakokinētiku.

#### Zāļu nevēlamā ietekme uz laboratorisko analīžu rezultātiem

##### 1,5-AG līmeņa noteikšana

Tā kā Invokana lietošanas ierosināta pastiprināta glikozes ekskrecija ar urīnu var izraisīt šķietamu 1,5-anhidroglucitola (1,5-AG) līmeņa pazemināšanos, glikēmijas kontroles vērtēšanas laikā pašauties uz 1,5-AG noteikšanas rezultātiem nav droši. Tādēļ kanagliflozīnu lietojošu pacientu glikēmijas kontrolei nav atļauts izmantot 1,5-AG līmeņa noteikšanas rezultātus. Lai saņemtu sīkāku informāciju, ieteicams sazināties ar 1,5-AG noteikšanai paredzētā konkrētā analītiskā komplekta ražotāju.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Dati par kanagliflozīna lietošanu grūtniecēm, nav pieejami. Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēta reproduktīva toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Kanagliflozīnu nedrīkst lietot grūtniecības laikā. Ja grūtniecība tiek apstiprināta, kanagliflozīna lietošana ir jāpārtrauc.

##### Barošana ar krūti

Dati par to, vai kanagliflozīns un/vai tā metabolīti izdalās mātes pienā, nav pieejami. Pieejamie farmakodinamikas/toksikoloģijas dati dzīvniekiem liecina par kanagliflozīna/metabolītu izdalīšanos pienā. Dati liecina arī par farmakoloģisku ietekmi zīdītiem pēcnācējiem un jaunām žurkām, kas tikušas pakļautas kanagliflozīna ietekmei (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Kanagliflozīnu nedrīkst lietot periodā, kad baro bērnu ar krūti.

##### Fertilitāte

Kanagliflozīna ietekme uz cilvēka fertilitāti nav pētīta. Pētījumos ar dzīvniekiem ietekme uz fertilitāti nav novērota (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Kanagliflozīns neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr pacienti jābrīdina par hipoglikēmijas risku, ja kanagliflozīnu lieto kā papildterapiju kopā ar insulīnu vai insulīna sekrēciju veicinošu līdzekli, kā arī par palielinātu tādu nevēlamu blakusparādību, kas saistītas ar šķidruma zudumu, piemēram, posturāla reiboņa, risku (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

Kanagliflozīna drošums vērtēts 10285 pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, tostarp 3 139 pacientiem, kuri ārstēti ar 100 mg kanagliflozīna, un 3 506 pacienti, kuri ārstēti ar 300 mg kanagliflozīna; minētie pacienti šīs zāles saņēmuši deviņos dubultmaskētos, kontrolētos 3. fāzes klīniskos pētījumos.

Primārais drošuma un panesamības novērtējums tika veikts apkopotā analīzē (n = 2 313) par četriem 26 nedēļas ilgiem placebo kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem (par monoterapiju un papildterapiju kopā ar metformīnu, metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai metformīnu un pioglitazonu). Biežākās ārstēšanas laikā novērotās nevēlamās blakusparādības bija hipoglikēmija, lietojot kombinācijā ar insulīnu vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu, kā arī vulvovagināla kandidoze, urīnceļu infekcija un poliūrija vai pollakiūrija (t.i., bieža urinēšana). Nevēlamās blakusparādības, kuras šajos pētījumos bija par iemeslu ārstēšanas pārtraukšanai  $\geq 0,5$  % no visiem ar kanagliflozīnu ārstētajiem pacientiem, bija vulvovagināla kandidoze (0,7 % pacienšu) un balanīts vai balanopostīts (0,5 % vīriešu dzimuma pacientu). Lai izvērtētu ziņojumus par nevēlamiem notikumiem un identificētu nevēlamās blakusparādības, veikta papildu drošuma analīze (ietverot ilgtermiņa datus) par datiem no visas kanagliflozīna programmas (ar placebo un aktīvu līdzekli kontrolētie pētījumi) (skatīt 1. tabulu) (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

##### Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

1. tabulā minētās nevēlamās blakusparādības ir balstītas uz apvienotu analīzi par četriem 26 nedēļas ilgiem ar placebo kontrolētiem pētījumiem (n = 2313), kas aprakstīti iepriekš. Šajā tabulā iekļautas arī visā pasaulē novērotās blakusparādības, par kurām ziņots pēc kanagliflozīna reģistrācijas. Turpmāk

uzskaitītās nevēlamās blakusparādības ir klasificētas pēc biežuma un orgānu sistēmu klasēm (OSK). Biežuma kategorijas noteiktas, vadoties pēc šādas shēmas: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

**1. tabula. Nevēlamo blakusparādību (MedDRA), kuras novērotas ar placebo kontrolētos pētījumos<sup>a</sup> un pēcreģistrācijas pieredzē, uzskaitījums tabulas veidā**

Orgānu sistēmu klase Biežums	Nevēlamā blakusparādība
<b><i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i></b>	
ļoti bieži	Hipoglikēmija, lietojot kombinācijā ar insulīnu vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu
retāk	Dehidratācija*
reti	Diabētiska ketoacidoze**
<b><i>Nervu sistēmas traucējumi</i></b>	
retāk	Posturāls reibonis*, samaņas zaudēšana*
<b><i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i></b>	
retāk	Hipotensija*, ortostatiska hipotensija*
<b><i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i></b>	
bieži	Aizcietējums, slāpes <sup>b</sup> , slikta dūša
<b><i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i></b>	
retāk	Izsitumi <sup>c</sup> , nātrene
nav zināms	Angioedēma <sup>d</sup>
<b><i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i></b>	
retāk	Kaulu lūzumi <sup>e</sup>
<b><i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i></b>	
bieži	Poliūrija vai pollakiūrija <sup>f</sup> , urīnceļu infekcija (pēc zāļu reģistrācijas ziņots par pielonefītu un urosepsi)
retāk	Nieru mazspēja (galvenokārt saistībā ar šķidruma zudumu)
<b><i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i></b>	
ļoti bieži	Vulvovagināla kandidoze** <sup>g</sup>
bieži	Balanīts vai balanopostīts** <sup>h</sup>
<b><i>Izmeklējumi</i></b>	
bieži	Dislipidēmija <sup>i</sup> , palielināts hematokrīts** <sup>j</sup>
retāk	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs** <sup>k</sup> paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs** <sup>l</sup> paaugstināts kālija līmenis asinīs** <sup>m</sup> paaugstināts fosfātu līmenis asinīs <sup>n</sup>

\* Saistībā ar šķidruma zudumu; skatīt 4.4. apakšpunktu.

\*\* Skatīt 4.4. apakšpunktu.

<sup>a</sup> Drošuma datu profili no atsevišķiem pamatpētījumiem (tostarp no pētījumiem, kuros piedalījušies pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem; gados vecāki pacienti [no  $\geq 55$  līdz  $\leq 80$  gadu vecumam]; pacienti ar palielinātu KV risku) kopumā atbilda šajā tabulā minētajām nevēlamajām blakusparādībām.

<sup>b</sup> Termins "slāpes" nozīmē slāpes, sausuma sajūtu mutē vai polidipsiju.

<sup>c</sup> Termins "izsitumi" nozīmē eritematozus izsitumus, ģeneralizētus izsitumus, makulozus izsitumus, makulopapulozus izsitumus, papulozus izsitumus, niezošus izsitumus, pustulozus izsitumus vai vezikulozus izsitumus.

<sup>d</sup> Pamatojoties uz pēcreģistrācijas pieredzi ar kanagliflozīnu.

<sup>e</sup> Kaulu lūzumi ir aprakstīti 0,7 % un 0,6 % attiecīgi 100 mg un 300 mg kanagliflozīna devas saņēmēšu pacientu salīdzinājumā ar 0,3 % placebo saņēmēšu pacientu. Sīkāku informāciju par kaulu lūzumiem skatīt tālāk, sadaļā "Kaulu lūzumi".

<sup>f</sup> Termins "poliūrija vai pollakiūrija" nozīmē poliūriju, pollakiūriju, neatliekamu vajadzību urinēt, niktūriju vai

pastiprinātu urīna veidošanos.

- <sup>g</sup> Termins "vulvovagināla kandidoze" nozīmē vulvovaginālu kandidozi, vulvovaginālu sēnšinfekciju, vulvovaginītu, vaginālu infekciju, vulvītu vai dzimumorgānu sēnšinfekciju.
- <sup>h</sup> Termins "balanīts vai balanopostīts" nozīmē balanītu, balanopostītu, *candida* balanītu vai dzimumorgānu sēnšinfekciju.
- <sup>i</sup> Vidējais palielinājums no terapijas sākuma kanagliflozīna 100 mg un 300 mg grupā, salīdzinot ar placebo, bija: holesterīnam līmenim attiecīgi 3,4 % un 5,2 %, salīdzinot ar 0,9 %; ABL-holesterīna līmenim attiecīgi 9,4 % un 10,3 %, salīdzinot ar 4,0 %; ZBL-holesterīna līmenim attiecīgi 5,7 % un 9,3 %, salīdzinot ar 1,3 %; ne-ABL-holesterīna līmenim attiecīgi 2,2 % un 4,4 %, salīdzinot ar 0,7 %; triglicerīdu līmenim attiecīgi 2,4 % un 0,0 %, salīdzinot ar 7,6 %.
- <sup>j</sup> Vidējais hematokrīta palielinājums no terapijas sākuma kanagliflozīna 100 mg un 300 mg grupā bija attiecīgi 2,4 % un 2,5 %, salīdzinot ar 0,0 % placebo grupā.
- <sup>k</sup> Vidējā kreatinīna līmeņa izmaiņa procentos no terapijas sākuma kanagliflozīna 100 mg un 300 mg grupā bija attiecīgi 2,8 % un 4,0 %, salīdzinot ar 1,5 % placebo grupā.
- <sup>l</sup> Vidējā atlieku slāpekļa asinīs līmeņa izmaiņa procentos no terapijas sākuma kanagliflozīna 100 mg un 300 mg grupā bija attiecīgi 17,1 % un 18,0 %, salīdzinot ar 2,7 % placebo grupā.
- <sup>m</sup> Vidējā kālija līmeņa izmaiņa asinīs procentos no terapijas sākuma kanagliflozīna 100 mg un 300 mg grupā bija attiecīgi 0,5 % un 1,0 %, salīdzinot ar 0,6 % placebo grupā.
- <sup>n</sup> Vidējā fosfātu līmeņa izmaiņa serumā procentos no terapijas sākuma kanagliflozīna 100 mg un 300 mg grupā bija attiecīgi 3,6 % un 5,1 % salīdzinot ar 1,5 % placebo grupā.

## Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

### Ar šķidruma zudumu saistītās nevēlamās blakusparādības

Apvienotā analīzē par četriem 26 nedēļas ilgiem ar placebo kontrolētiem pētījumiem visu nevēlamo blakusparādību, kas saistītas ar šķidruma zudumu (piemēram, posturāls reibonis, ortostatiska hipotensija, hipotensija, dehidratācija un samaņas zaudēšana), sastopamība bija 1,2 % kanagliflozīna 100 mg, 1,3 % kanagliflozīna 300 mg un 1,1 % placebo grupā. Sastopamība divos ar aktīvu līdzekli kontrolētos pētījumos, lietojot kanagliflozīnu, bija līdzīga sastopamībai, lietojot salīdzināšanai izmantotās zāles.

Īpašā kardiovaskulārajā pētījumā, kurā pacienti kopumā bija vecāki un kurā bija lielāks diabēta komplikāciju biežums, ar šķidruma zudumu saistītu nevēlamo blakusparādību sastopamība kanagliflozīna 100 mg grupā bija 2,8 %, kanagliflozīna 300 mg grupā — 4,6 %, bet placebo grupā — 1,9 %.

Lai novērtētu šādu nevēlamo blakusparādību riska faktoros, tika veikta lielāka apkopotā analīze (N = 9439) par pacientiem no astoņiem kontrolētiem 3. fāzes pētījumiem, ietverot abas kanagliflozīna devas. Šajā apkopotajā analīzē lielāka šādu nevēlamo blakusparādību sastopamība kopumā bija starp pacientiem, kuri lietoja cilpas diurētiskos līdzekļus, pacientiem, kuriem sākotnējā eGFR vērtība bija no 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> līdz 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, kā arī starp pacientiem, kuru vecums bija ≥ 75 gadi. Starp pacientiem, kuri lietoja cilpas diurētiskos līdzekļus, to sastopamība bija 3,2 % kanagliflozīna 100 mg grupā un 8,8 % kanagliflozīna 300 mg grupā, atšķirībā no 4,7 % kontroles grupā. Starp pacientiem, kuriem sākotnējā eGFR vērtība bija no 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> līdz 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, to sastopamība bija 4,8 % kanagliflozīna 100 mg grupā un 8,1 % kanagliflozīna 300 mg grupā, atšķirībā no 2,6 % kontroles grupā. Pacientiem, kuru vecums bija ≥ 75 gadi, to sastopamība bija 4,9 % kanagliflozīna 100 mg grupā un 8,7 % kanagliflozīna 300 mg grupā, atšķirībā no 2,6 % kontroles grupā (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Īpašā kardiovaskulārajā pētījumā un lielāka mēroga apkopotajā analīzē saistībā ar kanagliflozīnu nepalielinājās ārstēšanas pārtraukšanas gadījumu skaits tādu nevēlamo blakusparādību dēļ, kas saistītas ar šķidruma zudumu, un būtisku nevēlamo blakusparādību, kas būtu saistītas ar šķidruma zudumu, biežums.

### Hipoglikēmija papildterapijas gadījumā kopā ar insulīnu vai insulīna sekrēciju veicinošu līdzekli

Visās ārstēšanas grupās, tostarp placebo grupā, lietojot zāles monoterapijā vai papildus metformīnam, hipoglikēmijas biežums bija neliels (aptuveni 4 %). Ja kanagliflozīnu pievienoja insulīna terapijai, hipoglikēmiju novēroja attiecīgi 49,3 %, 48,2 % un 36,8 % ar kanagliflozīnu 100 mg, kanagliflozīnu 300 mg un placebo ārstēto pacientu, un smaga hipoglikēmija radās attiecīgi 1,8 %, 2,7 % un 2,5 % ar

kanagliflozīnu 100 mg, kanagliflozīnu 300 mg un placebo ārstēto pacientu. Ja kanagliflozīnu pievienoja terapijai ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu, hipoglikēmiju novēroja attiecīgi 4,1 %, 12,5 % un 5,8 % ar kanagliflozīnu 100 mg, kanagliflozīnu 300 mg un placebo ārstēto pacientu (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

#### Dzimumorgānu sēnīšinfekcijas

Vulvovagināla kandidoze (ieskaitot vulvovaginītu un vulvovaginālu sēnīšinfekciju) novērota attiecīgi 10,4 % un 11,4 % ar kanagliflozīnu 100 mg un kanagliflozīnu 300 mg ārstēto pacientu, atšķirībā no 3,2 % pacientu placebo grupā. Lielākā daļa vulvovaginālas kandidozes gadījumu radās pirmo četru kanagliflozīna terapijas mēnešu laikā. 2,3 % kanagliflozīnu lietojošo pacientu pieredzēja vairāk nekā vienu infekciju. Kopumā kanagliflozīna lietošanu vulvovaginālas kandidozes dēļ pārtrauca 0,7 % visu pacientu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Candida* izraisītu balanītu vai balanopostītu novēroja attiecīgi 4,2 % un 3,7 % ar kanagliflozīnu 100 mg un kanagliflozīnu 300 mg ārstēto vīriešu dzimuma pacientu, atšķirībā no 0,6 % vīriešu dzimuma pacientu placebo grupā. 0,9 % kanagliflozīnu lietojošo vīriešu dzimuma pacientu bija vairāk nekā viena infekcija. Kopumā kanagliflozīna lietošanu *Candida* izraisīta balanīta vai balanopostīta dēļ pārtrauca 0,5 % vīriešu dzimuma pacientu. Retos gadījumos ziņots par fimozī, un dažkārt tika veikta apgraizīšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Urīnceļu infekcijas

Saistībā ar kanagliflozīnu 100 mg un 300 mg par urīnceļu infekcijām ziņots biežāk (attiecīgi 5,9 % un 4,3 % gadījumu) nekā saistībā ar placebo (4,0 %). Lielākā daļa infekciju bija vieglas līdz vidēji smagas un nepalielināja būtisku nevēlamu blakusparādību biežumu. Pacienti bija vērojama atbildes reakcija uz standarta ārstēšanu, vienlaikus turpinot lieto kanagliflozīnu.

#### Kaulu lūzumi

Sirds-asinsvadu sistēmas slimību pētījumā ar 4327 pacientiem, kam bija sirds-asinsvadu slimība vai liels tās risks, kaulu lūzumu bija 1,6, 1,6 un 1,1 gadījums 100 pacientgados pēc attiecīgi 100 vai 300 mg kanagliflozīna devu iedarbības vai placebo lietošanas. Kaulu lūzumu biežuma atšķirības pirmo reizi parādījās terapijas pirmo 26 nedēļu laikā. Citā pētījumā par kanagliflozīna lietošanu 2. tipa cukura diabēta slimniekiem no kopējās diabēta slimnieku populācijas tika iekļauti 5800 pacientu, un salīdzinājumā ar kontroles grupu netika novērota kaulu lūzuma riska atšķirība. Pēc 104 nedēļu ilgā ārstēšanas kanagliflozīns nebija nevēlami ietekmējis kaulu minerālvielu blīvumu.

#### Īpašas pacientu grupas

##### Gados vecāki cilvēki ( $\geq 65$ gadi)

Apvienotā analizē par astoņiem ar placebo un ar aktīvo vielu kontrolētiem pētījumiem drošuma profils gados vecākiem pacientiem kopumā bija līdzīgs kā jaunākiem pacientiem. Pacientiem, kuru vecums bija  $\geq 75$  gadi, biežāk bija vērojamas nevēlamās blakusparādības, kuras saistītas ar šķidrums zudumu (piemēram, posturāls reibonis, ortostatiska hipotensija, hipotensija): to sastopamība kanagliflozīna 100 mg, kanagliflozīna 300 mg un kontroles grupā bija attiecīgi 4,9 %, 8,7 % un 2,6 %. Kanagliflozīna 100 mg un kanagliflozīna 300 mg grupā tika ziņots par eGFR vērtības samazinājumu (attiecīgi par -3,6 % un -5,2 %); salīdzinājumam, kontroles grupā tas bija -3,0 % (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

##### Pacienti ar nieru darbības traucējumiem ( $eGFR < 60$ ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vai $CrCl < 60$ ml/min)

Pacientiem ar sākotnējo eGFR vērtību  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vai  $CrCl < 60$  ml/min biežāk novēroja ar šķidrums zudumu saistītas nevēlamās blakusparādības (piemēram, posturālu reiboni, ortostatisku hipotensiju, hipotensiju): to sastopamība kanagliflozīna 100 mg, kanagliflozīna 300 mg un placebo grupā bija attiecīgi 4,7 %, 8,1 % un 1,5 % (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem kopumā biežāk novēroja paaugstinātu kālija koncentrāciju serumā: tādu gadījumu sastopamība kanagliflozīna 100 mg, kanagliflozīna 300 mg un placebo grupā bija attiecīgi 7,5 %, 12,3 % un 8,1 %. Kopumā koncentrācijas paaugstināšanās bija pārejoša, un tās dēļ nebija vajadzīga specifiska ārstēšana.



Ar abām kanagliflozīna devām novēroja kreatinīna koncentrācijas serumā paaugstināšanos par 10–11 % un atlieku slāpekļa koncentrācijas asinīs pieaugumu par aptuveni 12 %. Tādu pacientu īpatsvars, kuriem eGFR samazinājums jebkurā brīdī ārstēšanas laikā bija izteiktāks (> 30 %), kanagliflozīna 100 mg, kanagliflozīna 300 mg un placebo grupā bija attiecīgi 9,3 %, 12,2 % un 4,9 %. Pētījuma beigās šāds samazinājums bija konstatējams 3,0 % kanagliflozīna 100 mg grupas pacientu, 4,0 % kanagliflozīna 300 mg grupas pacientu un 3,3 % placebo grupas pacientu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

### **4.9. Pārdozēšana**

Vienreizējas kanagliflozīna devas līdz 1600 mg veseliem indivīdiem un kanagliflozīna 300 mg divreiz dienā 12 nedēļu garumā pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu kopumā bija labi panesamas.

#### Terapija

Pārdozēšanas gadījumā ir lietderīgi izmantot ierastos atbalstošos pasākumus, piemēram, izvadīt neuzsūkušos masu no kuņģa-zarnu trakta, nodrošināt klīnisko uzraudzību un nepieciešamības gadījumā veikt klīniskus pasākumus. Četras stundas ilgā hemodialīzes sesijā tika izvadīts niecīgs kanagliflozīna daudzums. Nav paredzams, ka kanagliflozīnu varētu izvadīt peritoneālās dialīzes ceļā.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: pret diabēta līdzekļi, citi hipoglikemizējoši līdzekļi, izņemot insulīnus. ATĶ kods: A10BX11.

#### Darbības mehānisms

Transportviela SGLT2, kas ekspresējas proksimālajos nieru kanāliņos, nosaka lielāko daļu izfiltrētās glikozes reabsorbcijas no kanāliņu lūmena. Ir pierādīts, ka pacientiem ar cukura diabētu notiek pastiprināta glikozes reabsorbcija nierēs, kas var veicināt pastāvīgi paaugstinātu glikozes koncentrāciju asinīs. Kanagliflozīns ir perorāli aktīvs SGLT2 inhibitors. Inhibējot SGLT2, kanagliflozīns samazina izfiltrētās glikozes reabsorbciju, pazemina glikozes nieru sliekšņa vērtību ( $RT_G$ ) un tādējādi pastiprina GIAU, neatkarīgi no insulīna pazeminot paaugstināto glikozes koncentrāciju plazmā pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu. Pastiprinātā GIAU pēc SGLT2 inhibēšanas izraisa arī osmotisku diurēzi, un diurētiskais efekts pazemina sistolisko asinsspiedienu; pastiprinoties GIAU, tiek zaudētas kalorijas un līdz ar to samazinās ķermeņa masa, kas pierādīts pētījumos, kuros piedalījušies pacienti ar 2. tipa cukura diabētu.

Kanagliflozīna darbība, pastiprinot GIAU un nepastarpināti pazeminot glikozes koncentrāciju plazmā, ir neatkarīga no insulīna. Kanagliflozīna klīniskajos pētījumos novērots uzlabojums, vērtējot bēta šūnu funkcijas homeostāzes modeli (bēta šūnu HOMA), kā arī labāka bēta šūnu reakcija insulīna sekrēcijas ziņā pēc jauktas ēdienreizes slodzes testa.

3. fāzes pētījumos, pirms ēdienreizes lietojot 300 mg kanagliflozīna, tika panākts izteiktāks postprandiālās glikozes vērtību svārstību samazinājums nekā ar 100 mg devu. Iespējams, daļēji šādu 300 mg kanagliflozīna devas iedarbību nosaka lokāla SGLT1 (kas ir nozīmīgs glikozes transportētājs zarnās) inhibēšana zarnu traktā, kas saistīta ar pārejoši augstu kanagliflozīna koncentrāciju zarnu

lūmenā pirms zāļu uzsūkšanās (kanagliflozīns ir vājš transportvielas SGLT1 inhibitors). Pētījumos nav konstatēta glikozes malabsorbcija kanagliflozīna ietekmē.

### Farmakodinamiskā iedarbība

Pēc vienreizējas un vairākām perorālām kanagliflozīna devām pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu tika novērota no devas atkarīga RT<sub>G</sub> vērtības samazināšanās un GIAU pastiprināšanās. Ja sākotnējā RT<sub>G</sub> vērtība bija aptuveni 13 mmol/l, tad 1. fāzes pētījumos ar 300 mg dienas devu pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu bija vērojams maksimālais 24 stundu vidējās RT<sub>G</sub> vērtības samazinājums līdz aptuveni 4 mmol/l līdz 5 mmol/l, kas liecina par zemu ārstēšanas izraisītas hipoglikēmijas risku. RT<sub>G</sub> slietkšņa vērtības samazināšanās indivīdiem ar 2. tipa cukura diabētu izraisīja pastiprinātu GIAU, kas 1. fāzes pētījumos, lietojot 100 mg vai 300 mg kanagliflozīna, bija no 77 g dienā līdz 119 g dienā; novērotā GIAU ir saistīta ar 308 kcal līdz -476 kcal zudumu dienā. RT<sub>G</sub> vērtības samazinājums un GIAU pieaugums pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu saglabājās visā 26 nedēļas ilgajā zāļu lietošanas periodā. Novēroja vidēji izteiktu dienā izvadītā urīna tilpuma pieaugumu (parasti < 400 ml līdz 500 ml), kas mazinājās pēc zāļu lietošanas vairāku dienu garumā. Kanagliflozīns pārejoši pastiprināja urīnskābes izvadīšanu (pieaugums par 19 % salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību 1. dienā, bet pēc tam tas samazinājās līdz 6 % 2. dienā un 1 % 13. dienā). To pavadīja noturīga urīnskābes koncentrācijas serumā pazemināšanās aptuveni par 20 %.

Vienreizējas devas pētījumā pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu 300 mg lietošana pirms jauktas ēdienreizes kavēja glikozes uzsūkšanos zarnu traktā un pazemināja postprandiālo glikozes koncentrāciju gan saskaņā ar mehānismu nierēs, gan ārpus tām.

### Klīniskā efektivitāte un drošums

Deviņos dubultmaskētos, kontrolētos klīniskās efektivitātes un drošuma pētījumos, lai novērtētu Invokana ietekmi uz glikēmijas kontroli, piedalījās kopumā 10285 ar 2. tipa cukura diabētu. Pacientu dalījums pēc rases bija šāds: 72 % piederēja baltajai rasei, 16 % — aziātu rasei, 4 % — melnajai rasei un 8 % — citām grupām. 16 % pacientu bija spāņu izcelsmes. Aptuveni 58 % pacientu bija vīrieši. Kopumā pacientu vidējais vecums bija 59,6 gadi (diapazons no 21 gada līdz 96 gadiem), un 3082 pacientiem bija ≥ 65 gadi, un 510 pacientiem bija ≥ 75 gadi. 58 % pacientu ķermeņa masas indekss (KMI) bija ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>. Klīniskās izstrādes programmā tika novērtēti 1085 pacienti, kuriem sākotnējā eGFR vērtība bija no 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> līdz 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### Ar placebo kontrolēti pētījumi

Kanagliflozīnu pētīja, lietojot monoterapijas veidā, divkāršajā terapijā kopā ar metformīnu, divkāršajā terapijā kopā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu, trīskāršajā terapijā kopā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu, trīskāršajā terapijā kopā ar metformīnu un pioglitazonu, un kā zāles papildus insulīnam (2. tabula). Kopumā kanagliflozīns salīdzinājumā ar placebo radīja klīniski un statistiski nozīmīgus ( $p < 0,001$ ) rezultātus attiecībā uz glikēmijas kontroli, tostarp HbA<sub>1c</sub>, tādu pacientu procentuālo daudzumu, kuriem tika sasniegta HbA<sub>1c</sub> vērtība < 7 %, glikozes koncentrācijas tukšā dūšā (*fasting plasma glucose - FPG*) izmaiņām salīdzinājumā ar pētījuma sākumu un glikozes koncentrāciju 2 stundas pēc ēšanas (*postprandial glucose - PPG*). Turklāt salīdzinājumā ar placebo novēroja arī ķermeņa masas samazinājumu un sistoliskā asinsspiediena pazeminājumu.

**2. tabula. Efektivitātes rezultāti no placebo kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem<sup>a</sup>**

	Monoterapija (26 nedēļas)		
	Kanagliflozīns		Placebo (N = 192)
	100 mg (N = 195)	300 mg (N = 197)	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Sākotnējā vērtība (vidēji)	8,06	8,01	7,97
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (korigētā vidējā vērtība)	-0,77	-1,03	0,14
Atšķirība no placebo (korigētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-0,91 <sup>b</sup> (-1,09; -0,73)	-1,16 <sup>b</sup> (-1,34; -0,98)	N/P <sup>c</sup>

<b>Pacienti (%), kuriem tika sasniegta HbA<sub>1c</sub> vērtība &lt; 7 %</b>	44,5 <sup>b</sup>	62,4 <sup>b</sup>	20,6
<b>Ķermeņa masa</b>			
Sākotnējā vērtība (vidēji) kg	85,9	86,9	87,5
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (%; koriģētā vidējā vērtība)	-2,8	-3,9	-0,6
Atšķirība no placebo (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-2,2 <sup>b</sup> (-2,9; -1,6)	-3,3 <sup>b</sup> (-4,0; -2,6)	N/P <sup>c</sup>
<b>Divkāršā terapija kopā ar metformīnu (26 nedēļas)</b>			
	<b>Kanagliflozīns + metformīns</b>		<b>Placebo + metformīns (N = 183)</b>
	<b>100 mg (N = 368)</b>	<b>300 mg (N = 367)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Sākotnējā vērtība (vidēji)	7,94	7,95	7,96
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-0,79	-0,94	-0,17
Atšķirība no placebo (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-0,62 <sup>b</sup> (-0,76; -0,48)	-0,77 <sup>b</sup> (-0,91; -0,64)	N/P <sup>c</sup>
<b>Pacienti (%), kuriem tika sasniegta HbA<sub>1c</sub> vērtība &lt; 7 %</b>	45,5 <sup>b</sup>	57,8 <sup>b</sup>	29,8
<b>Ķermeņa masa</b>			
Sākotnējā vērtība (vidēji) kg	88,7	85,4	86,7
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (%; koriģētā vidējā vērtība)	-3,7	-4,2	-1,2
Atšķirība no placebo (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-2,5 <sup>b</sup> (-3,1; -1,9)	-2,9 <sup>b</sup> (-3,5; -2,3)	N/P <sup>c</sup>
<b>Trīskāršā terapija kopā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu (26 nedēļas)</b>			
	<b>Kanagliflozīns + metformīns un sulfonilurīnvielas atvasinājums</b>		<b>Placebo + metformīns un sulfonilurīnvielas atvasinājums (N = 156)</b>
	<b>100 mg (N = 156)</b>	<b>300 mg (N = 157)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Sākotnējā vērtība (vidēji)	8,13	8,13	8,12
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-0,85	-1,06	-0,13
Atšķirība no placebo (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-0,71 <sup>b</sup> (-0,90; -0,52)	-0,92 <sup>b</sup> (-1,11; -0,73)	N/P <sup>c</sup>
<b>Pacienti (%), kuriem tika sasniegta HbA<sub>1c</sub> vērtība &lt; 7 %</b>	43,2 <sup>b</sup>	56,6 <sup>b</sup>	18,0
<b>Ķermeņa masa</b>			
Sākotnējā vērtība (vidēji) kg	93,5	93,5	90,8
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (%; koriģētā vidējā vērtība)	-2,1	-2,6	-0,7
Atšķirība no placebo (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-1,4 <sup>b</sup> (-2,1; -0,7)	-2,0 <sup>b</sup> (-2,7; -1,3)	N/P <sup>c</sup>
<b>Terapija papildus insulīnam<sup>d</sup> (18 nedēļas)</b>			
	<b>Kanagliflozīns + insulīns</b>		<b>Placebo + insulīns (N = 565)</b>
	<b>100 mg (N = 566)</b>	<b>300 mg (N = 587)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Sākotnējā vērtība (vidēji)	8,33	8,27	8,20
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-0,63	-0,72	0,01

Atšķirība no placebo (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-0,65 <sup>b</sup> (-0,73; -0,56)	-0,73 <sup>b</sup> (-0,82; -0,65)	N/P <sup>c</sup>
<b>Pacienti (%), kuriem tika sasniegta HbA<sub>1c</sub> vērtība &lt; 7 %</b>	19,8 <sup>b</sup>	24,7 <sup>b</sup>	7,7
<b>Ķermeņa masa</b>			
Sākotnējā vērtība (vidēji) kg	96,9	96,7	97,7
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (%; koriģētā vidējā vērtība)	-1,8	-2,3	0,1
Atšķirība no placebo (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-1,9 <sup>b</sup> (-2,2; -1,5)	-2,4 <sup>b</sup> (-2,8; -2,0)	N/P <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Ārstēt paredzētā populācija, izmantojot pēdējo novērojumu pētījumā pirms glikēmijas "glābšanas" terapijas.

<sup>b</sup> p < 0,001, salīdzinot ar placebo.

<sup>c</sup> Nav piemērojams.

<sup>d</sup> Kanagliflozīns papildus insulīnam (kopā ar citām glikozes līmeni pazeminošām zālēm vai bez tām).

Papildus iepriekš minētajiem pētījumiem ar glikēmiju saistītie efektivitātes rezultāti 18 nedēļas ilgā divkāršās terapijas apakšpētījumā kopā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu un 26 nedēļas ilgā trīskāršās terapijas pētījumā kopā ar metformīnu un pioglitazonu, kopumā bija līdzīgi citos pētījumos novērotajiem.

#### Ar aktīvu līdzekli kontrolēti pētījumi

Kanagliflozīns tika salīdzināts ar glimepirīdu divkāršajā terapijā kopā ar metformīnu, kā arī ar sitagliptīnu trīskāršajā terapijā kopā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu (3. tabula). Lietojot kanagliflozīnu 100 mg divkāršajā terapijā kopā ar metformīnu, tika panākts līdzīgs HbA<sub>1c</sub> vērtības samazinājums salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem, bet ar 300 mg tika panākti labāki (p < 0,05) HbA<sub>1c</sub> samazinājuma rādītāji nekā ar glimepirīdu, tādējādi pierādot vismaz līdzvērtīgu efektivitāti. Mazāka daļa pacientu, kas bija ārstēti ar kanagliflozīnu 100 mg (5,6 %) vai kanagliflozīnu 300 mg (4,9 %), pieredzēja vismaz vienu hipoglikēmijas epizodi/notikumu 52 nedēļas ilgās ārstēšanas laikā, salīdzinot ar grupu, kas tika ārstēta ar glimepirīdu (34,2 %). Pētījumā, kurā kanagliflozīnu 300 mg salīdzināja ar sitagliptīnu 100 mg trīskāršajā terapijā kopā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu, tika pierādīts, ka kanagliflozīns izraisa vismaz līdzvērtīgu (p < 0,05) un izteiktāku (p < 0,05) HbA<sub>1c</sub> vērtības samazinājumu salīdzinājumā ar sitagliptīnu. Hipoglikēmijas epizožu/notikumu sastopamība, lietojot kanagliflozīnu 300 mg un sitagliptīnu 100 mg, bija attiecīgi 40,7 % un 43,2 %. Novēroja arī būtisku ķermeņa masas un sistoliskā asinsspiediena vērtību pazeminājumu salīdzinājumā ar glimepirīdu un sitagliptīnu.

### **3. tabula. Efektivitātes rezultāti klīniskajiem pētījumiem, kas kontrolēti ar aktīvu līdzekli<sup>a</sup>**

<b>Salīdzinājumā ar glimepirīdu divkāršajā terapijā kopā ar metformīnu (52 nedēļas)</b>			
	<b>Kanagliflozīns + metformīns</b>		<b>Glimepirīds (titrēts) + metformīns (N = 482)</b>
	<b>100 mg (N = 483)</b>	<b>300 mg (N = 485)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Sākotnējā vērtība (vidēji)	7,78	7,79	7,83
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-0,82	-0,93	-0,81
Atšķirība no glimepirīda (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-0,01 <sup>b</sup> (-0,11; 0,09)	-0,12 <sup>b</sup> (-0,22; -0,02)	N/P <sup>c</sup>
<b>Pacienti (%), kuriem tika sasniegta HbA<sub>1c</sub> vērtība &lt; 7 %</b>	53,6	60,1	55,8
<b>Ķermeņa masa</b>			
Sākotnējā vērtība (vidēji) kg	86,8	86,6	86,6
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (%; koriģētā vidējā vērtība)	-4,2	-4,7	1,0

Atšķirība no glimepirīda (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-5,2 <sup>b</sup> (-5,7; -4,7)	-5,7 <sup>b</sup> (-6,2; -5,1)	N/P <sup>c</sup>
<b>Salīdzinājumā ar sitagliptīnu trīskāršajā terapijā kopā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu (52 nedēļas)</b>			
	<b>Kanagliflozīns 300 mg + metformīns un sulfonilurīnvielas atvasinājums (N = 377)</b>	<b>Sitagliptīns 100 mg + metformīns un sulfonilurīnvielas atvasinājums (N = 378)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Sākotnējā vērtība (vidēji)	8,12	8,13	
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-1,03	-0,66	
Atšķirība no sitagliptīna (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-0,37 <sup>b</sup> (-0,50; -0,25)	N/P <sup>c</sup>	
<b>Pacienti (%), kuriem tika sasniegta HbA<sub>1c</sub> vērtība &lt; 7 %</b>	47,6	35,3	
<b>Ķermeņa masa</b>			
Sākotnējā vērtība (vidēji) kg	87,6	89,6	
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (%; koriģētā vidējā vērtība)	-2,5	0,3	
Atšķirība no sitagliptīna (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-2,8 <sup>d</sup> (-3,3; -2,2)	N/P <sup>c</sup>	

<sup>a</sup> Ārstēt paredzētā populācija, izmantojot pēdējo novērojumu pētījumā pirms glikēmijas "glābšanas" terapijas.

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

<sup>c</sup> Nav piemērojams.

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

### Īpašas pacientu grupas

Trīs pētījumos, ko veica īpašās pacientu grupās (gados vecāki pacienti, pacienti, kuriem eGFR bija no 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> līdz 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, un pacienti ar kardiovaskulāru slimību vai augstu tās risku), kanagliflozīnu pievienoja pacientu tā brīža stabilajai diabēta ārstēšanas shēmai (diēta, monoterapija vai kombinētā terapija).

### Gados vecāki cilvēki

Kopumā 714 pacienti, kuru vecums bija no  $\geq 55$  gadiem līdz  $\leq 80$  gadiem (227 pacienti, kuru vecums bija no 65 gadiem līdz 75 gadiem, un 46 pacienti, kuru vecums bija no 75 gadiem līdz  $\leq 80$  gadiem) un kuriem tā brīža diabēta ārstēšanas shēma (glikozes līmeni pazeminošas zāles un/vai diēta un fiziskās aktivitātes) nenodrošināja atbilstošu glikēmijas kontroli, piedalījās dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā 26 nedēļu pētījumā. Ar 100 mg un 300 mg tika novērotas statistiski nozīmīgas ( $p < 0,001$ ) HbA<sub>1c</sub> izmaiņas no pētījuma sākuma salīdzinājumā ar placebo, proti, attiecīgi -0,57 % un -0,70 %. (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

### Pacienti, kuriem eGFR bija no 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> līdz 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Apkopotā analizē par pacientiem (N = 721) ar sākotnējo eGFR vērtību no 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> līdz 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tika konstatēts, ka kanagliflozīns nodrošināja klīniski nozīmīgu HbA<sub>1c</sub> vērtības samazinājumu salīdzinājumā ar placebo, proti, tas bija -0,47 % ar kanagliflozīnu 100 mg un -0,52 % ar kanagliflozīnu 300 mg. Pacientiem ar sākotnējo eGFR vērtību no 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> līdz 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, kuri tika ārstēti ar kanagliflozīnu 100 mg vai kanagliflozīnu 300 mg, vidējais procentuālo ķermeņa masas izmaiņu uzlabojums salīdzinājumā ar placebo bija attiecīgi -1,8 % un -2,0 %.

Vairums pacientu ar sākotnējo eGFR vērtību no 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> līdz  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lietoja insulīnu un/vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu (85 % [614/721]). Atbilstoši paredzamajam hipoglikēmijas pieaugumam, ja insulīnam un/vai sulfonilurīnvielas atvasinājumam pievieno ar

hipoglikēmiju nesaistītas zāles, bija vērojams hipoglikēmijas epizožu/notikumu pieaugums, kad kanagliflozīnu pievienoja insulīnam un/vai sulfonilurīnvielas atvasinājumam (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### Glikozes koncentrācija plazmā tukšā dūšā

Četros ar placebo kontrolētos pētījumos ārstēšana ar kanagliflozīnu, lietojot to monoterapijā vai papildus vienam vai diviem perorālajiem glikozes līmeni pazeminošajiem līdzekļiem, radīja attiecīgi šādas vidējās FPG izmaiņas no pētījuma sākuma salīdzinājumā ar placebo: no -1,2 mmol/l līdz -1,9 mmol/l ar kanagliflozīnu 100 mg un no -1,9 mmol/l līdz -2,4 mmol/l ar kanagliflozīnu 300 mg. Šāds samazinājums saglabājās visā ārstēšanas periodā un tuvu maksimālajam pēc pirmās ārstēšanas dienas.

#### Glikozes koncentrācija pēc ēšanas

Izmantojot jauktas ēdienreizes slodzes testu, kanagliflozīns monoterapijā vai papildus vienām vai divām perorālām glikozes līmeni pazeminošām zālēm radīja attiecīgi šādu postprandiālās glikozes (PPG) vērtības samazinājumu no pētījuma sākuma salīdzinājumā ar placebo: no -1,5 mmol/l līdz -2,7 mmol/l ar kanagliflozīnu 100 mg un no -2,1 mmol/l līdz -3,5 mmol/l ar 300 mg; to noteica zemāka glikozes koncentrācija pirms ēdienreizes un samazinātas glikozes vērtības svārstības pēc ēšanas.

#### Kermeņa masa

Kanagliflozīns 100 mg un 300 mg, lietojot monoterapijā vai divkāršajā vai trīskāršajā terapijā papildus citām zālēm, ļāva panākt statistiski nozīmīgu ķermeņa masas procentuālo samazinājumu pēc 26 nedēļām salīdzinājumā ar placebo. Divos 52 nedēļas ilgus, aktīvi kontrolētos pētījumos, kuros kanagliflozīns tika salīdzināts ar glimepirīdu un sitagliptīnu, ar kanagliflozīnu, ko lietoja papildus metformīnam, tika panākts noturīgs un statistiski nozīmīgs ķermeņa masas procentuālais vidējais samazinājums, proti, attiecīgi -4,2 % un -4,7 % ar kanagliflozīnu 100 mg un 300 mg, salīdzinot ar glimepirīda un metformīna kombināciju (1,0 %), un -2,5 % ar kanagliflozīnu 300 mg kombinācijā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu, salīdzinot ar sitagliptīnu kombinācijā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu (0,3 %).

Pacientu apakšgrupā (N = 208) no aktīvi kontrolēta divkāršās terapijas pētījuma kopā ar metformīnu, kam tika veikta duālās enerģijas rentgenstaru densitometrija (DXA) un vēdera dobuma datortomogrāfijas (DT) skenēšana, lai novērtētu ķermeņa uzbūvi, tika pierādīts, ka aptuveni divas trešdaļas no ķermeņa masas samazinājuma, ko novēro ar kanagliflozīnu, nosaka tauku masas zudums, turklāt viscerālie un vēdera zemādas tauki zaudēti vienādā apmērā. Ķermeņa uzbūves apakšpētījumā, kurā tika izmantotas DXA ķermeņa uzbūves analīzes, piedalījās divi simti vienpadsmit (211) pacienti no gados vecāku pacientu klīniskā pētījuma. Tajā tika pierādīts, ka aptuveni divas trešdaļas no ķermeņa masas zuduma, ko saistīts ar kanagliflozīnu, atšķirībā no placebo nosaka tauku masas zudums. Netika konstatētas būtiskas kaulu blīvuma izmaiņas trabekulārajā un kortikālajā rajonā.

#### Kardiovaskulārais drošums

2. un 3. fāzes pētījumos tika veikta iepriekš noteikta starpperioda metaanalīze par atzītiem nopietniem kardiovaskulāriem notikumiem 9632 pacientiem, kuriem bija 2. tipa cukura diabēts, tostarp par 4327 pacientiem (44,9 %), kuriem bija kardiovaskulāra slimība vai augsts kardiovaskulāro slimību risks un kuri piedalījās vienlaikus notiekošajā kardiovaskulārajā pētījumā. Saliktā primārā mērķa kritērija (laiks līdz kombinētam notikumam, kas ietvēra kardiovaskulāru nāvi, insultu bez letāla iznākuma, miokarda infarktu bez letāla iznākuma vai nestabilu stenokardiju, kad nepieciešama hospitalizācija) riska attiecība starp kanagliflozīnu (apvienojot abas devas) un aktīvo salīdzinošo zāļu un placebo kombināciju bija 0,91 (95 % TI: 0,68; 1,22); līdz ar to nebija pierādījumu, ka kanagliflozīns būtu saistīts ar palielinātu kardiovaskulāro risku salīdzinājumā ar salīdzinošajām zālēm. Riska attiecība 100 mg un 300 mg devai bija vienāda.

#### Asinsspiediens

Ar placebo kontrolētos pētījumos ārstēšana ar kanagliflozīnu 100 mg un 300 mg radīja vidējā sistoliskā asinsspiediena pazeminājumu attiecīgi par -3,9 mmHg un -5,3 mmHg, salīdzinot ar placebo (-0,1 mmHg), un mazāku ietekmi uz diastolisko asinsspiedienu ar vidējām izmaiņām, ko radīja kanagliflozīns 100 mg un 300 mg, attiecīgi -2,1 mmHg un -2,5 mmHg, salīdzinājumā ar placebo (-0,3 mmHg). Būtiskas pulsa izmaiņas netika konstatētas.

### Pacienti ar sākotnējo HbA<sub>1c</sub> vērtību no > 10 līdz ≤ 12 %

Apakšpētījumā, kurā piedalījās pacienti ar sākotnējo HbA<sub>1c</sub> vērtību no > 10 līdz ≤ 12 %, lietojot kanagliflozīnu monoterapijā, sākotnējā HbA<sub>1c</sub> vērtība (nav pielāgota placebo) ar kanagliflozīnu 100 mg un 300 mg samazinājās attiecīgi par -2,13 % un -2,56 %.

### Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par kanagliflozīnu 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai vienā vai vairākās pediātriskās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Kanagliflozīna farmakokinētika veseliem indivīdiem un pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu būtībā ir līdzīga. Pēc vienreizējas perorālas 100 mg vai 300 mg devas lietošanas veseliem indivīdiem kanagliflozīns strauji uzsūcās, un maksimālā koncentrācija plazmā tika konstatēta 1 stundas līdz 2 stundu laikā pēc zāļu lietošanas (T<sub>max</sub> mediāna). Kanagliflozīna C<sub>max</sub> plazmā un zemlīknes laukums palielinājās proporcionāli devai robežās no 50 mg līdz 300 mg. Šķīstamais terminālais pusperiods (t<sub>1/2</sub>) (ko izsaka kā vidējo vērtību ± standartnovirze) 100 mg un 300 mg devai bija attiecīgi 10,6 ± 2,13 stundas un 13,1 ± 3,28 stundas. Līdzsvara stāvoklis tika sasniegta 4 dienu līdz 5 dienu laikā, kad vienreiz dienā tika lietots kanagliflozīns 100 - 300 mg devā. Kanagliflozīnam nepiemīt no laika atkarīga farmakokinētika, un pēc vairākkārtējām 100 mg vai 300 mg devām tas uzkrājās plazmā līdz 36 %.

### Uzsūkšanās

Kanagliflozīna vidējā absolūtā biopieejamība pēc perorālas lietošanas ir aptuveni 65 %. Vienlaicīga ēdienreize ar augstu tauku saturu kanagliflozīna farmakokinētiku neietekmēja, tādēļ Invokana var lietot ēdienreizi laikā vai ārpus tām. Tomēr, ņemot vērā spēju samazināt glikozes koncentrācijas plazmā svārstības pēc ēšanas, kavējot glikozes uzsūkšanos zarnu traktā, Invokana ieteicams lietot pirms dienas pirmās ēdienreizes (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

### Izkliede

Vidējais kanagliflozīna izkļedes tilpums līdzsvara fāzē pēc vienreizējas intravenozas infūzijas veseliem indivīdiem bija 119 litri, kas liecina par plašu izkļiedi audos. Kanagliflozīns izteikti (99 % apmērā) saistās pie plazmas olbaltumvielām, galvenokārt pie albumīniem. Saistīšanās pie olbaltumvielām nav atkarīga no kanagliflozīna koncentrācijas plazmā. Pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem saistīšanās pie olbaltumvielām nav būtiski traucēta.

### Biotransformācija

Galvenais kanagliflozīna metaboliskās eliminācijas ceļš ir *O*-glikuronizācija, un glikuronizāciju veic pamatā UGT1A9 un UGT2B4, veidojot divus neaktīvus *O*-glikuronīda metabolītus. CYP3A4 mediētais (oksidatīvais) kanagliflozīna metabolisms cilvēkiem ir minimāls (aptuveni 7 % apmērā).

*In vitro* pētījumos kanagliflozīns koncentrācijā, kas pārsniedz terapeitisko, neinhibēja citohroma P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 un CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 izoenzīmus un neinducēja CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 izoenzīmus. *In vivo* nav novērota klīniski būtiska ietekme uz CYP3A4 (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### Eliminācija

Pēc vienreizējas perorālas [<sup>14</sup>C]kanagliflozīna devas lietošanas veseliem indivīdiem 41,5 %, 7,0 % un 3,2 % no lietotās radioaktīvās devas tika atgūta fēcēs attiecīgi kanagliflozīna, hidroksilēta metabolīta un *O*-glikuronīdu metabolītu veidā. Kanagliflozīna enterohepatiskā cirkulācija bija minimāla.

Aptuveni 33 % no lietotās radioaktīvās devas tika izvadīti ar urīnu, galvenokārt *O*-glikuronīda metabolītu veidā (30,5 %). Mazāk nekā 1 % no devas tika izvadīta neizmainīta kanagliflozīna veidā ar urīnu. Kanagliflozīna 100 mg un 300 mg devu renālais klīrenss bija no 1,30 ml/min līdz 1,55 ml/min.

Kanagliflozīns ir zāles ar mazu klīrensu — tā vidējais sistēmiskais klīrenss veseliem indivīdiem pēc intravenozas lietošanas ir aptuveni 192 ml/min.

#### Īpašas pacientu grupas

##### Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Nemaskētā vienreizējas devas pētījumā tika vērtēta 200 mg kanagliflozīna devas farmakokinētika indivīdiem ar dažādas smaguma pakāpes nieru darbības traucējumiem (ko klasificēja pēc CrCl vērtības, pamatojoties uz *Cockcroft-Gault* vienādojumu) salīdzinājumā ar farmakokinētiku veseliem indivīdiem. Pētījumā piedalījās 8 indivīdi ar normāliem nieru darbības rādītājiem (CrCl  $\geq$  80 ml/min), 8 indivīdi ar viegliem nieru darbības traucējumiem (CrCl no 50 ml/min līdz 80 ml/min), 8 indivīdi ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl no 30 ml/min līdz 50 ml/min), un 8 indivīdi ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl < 30 ml/min), kā arī 8 indivīdi ar NSGS, kuriem tika veikta hemodialīze.

Indivīdiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem kanagliflozīna  $C_{max}$  bija mēreni paaugstināta, proti, attiecīgi par 13 %, 29 % un 29 %, bet indivīdiem, kuriem tika veikta hemodialīze, tas tā nebija. Salīdzinot ar veseliem indivīdiem, kanagliflozīna plazmas zemlīknes laukums (AUC) indivīdiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem bija attiecīgi par 17 %, 63 % un 50 % lielāks, bet indivīdiem ar NSGS tas bija līdzīgs kā veseliem indivīdiem.

Hemodialīzes ceļā tika izvadīts niecīgs kanagliflozīna daudzums.

##### Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Salīdzinot ar indivīdiem ar normāliem aknu darbības rādītājiem, indivīdiem, kuri atbilda A kategorijai pēc *Child-Pugh* klasifikācijas (viegli aknu darbības traucējumi), pēc vienreizējas 300 mg kanagliflozīna devas kanagliflozīna  $C_{max}$  un  $AUC_{\infty}$  vērtības vidējā ģeometriskā attiecība bija attiecīgi 107 % un 110 %, savukārt indivīdiem, kuri atbilda B kategorijai pēc *Child-Pugh* klasifikācijas (vidēji smagi aknu darbības traucējumi), tās bija attiecīgi 96 % un 111 %.

Šīs atšķirības netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām. Nav klīniskās pieredzes ar pacientiem, kuri atbilst C kategorijai pēc *Child-Pugh* klasifikācijas (smagi aknu darbības traucējumi).

##### Gados vecāki pacienti ( $\geq$ 65 gadi)

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, vecumam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz kanagliflozīna farmakokinētiku (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

##### Pediātriskā populācija

Nav veikti pētījumi par kanagliflozīna farmakokinētiku pediātriskajiem pacientiem.

##### Citas īpašas pacientu grupas

###### Farmakoģenētika

Gan UGT1A9, gan UGT2B4 ir ģenētiski polimorfī transportproteīni. Apvienotā klīnisko datu analīzē pētījuma dalībniekiem tika novērota kanagliflozīna AUC palielināšanās par 26 % UGT1A9\*1/\*3 nēsātājiem un par 18% UGT2B4\*2/\*2 nēsātājiem. Šī kanagliflozīna kopējās iedarbības palielināšanās, domājams, nav klīniski būtiska. Ietekme homozigotiskiem pacientiem (UGT1A9\*3/\*3, biežums < 0,1 %), domājams, varētu būt daudz izteiktāka, taču nav pētīta.

Dzimumam, rases/etniskajai piederībai vai ķermeņa masas indeksam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz kanagliflozīna farmakokinētiku.



### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Kanagliflozīnam nekonstatēja ietekmi uz fertilitāti un agrīnu embrija attīstību žurkām, ja iedarbības līmenis līdz pat 19 reizēm pārsniedza iedarbību cilvēkam, lietojot maksimālo cilvēkam ieteicamo devu (*maximum recommended human dose; MRHD*).

Žurku embrionālās un augļa attīstības pētījumā metatarsālo kaulu pārkaulošanās aizkavēšanās tika novērota, ja sistēmiskā kopējā iedarbība 73 reizes un 19 reizes pārsniedza klīnisko kopējo iedarbību attiecīgi 100 mg un 300 mg devai. Nav zināms, vai pārkaulošanās aizkavēšanās var būt saistāma ar kanagliflozīna ietekmi uz kalcija homeostāzi, kāda novērota pieaugušām žurkām. Pārkaulošanās aizkavēšanos novēroja, lietojot kanagliflozīna un metformīna kombināciju. Aizkavēšanās pie kanagliflozīna iedarbības, kas 43 un 12 reizes pārsniedza klīniskās iedarbības līmeni, lietojot attiecīgi 100 mg un 300 mg devas, bija izteiktāka nekā gadījumos, kad lietots tikai metformīns.

Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumā kanagliflozīna lietošana žurku mātītēm no 6. grūsnības dienas līdz 20. laktācijas dienai izraisīja ķermeņa masas samazināšanos vīriešu un sieviešu dzimuma pēcnācējiem, lietojot mātītei toksiskas devas > 30 mg/kg/dienā (ekspozīcija  $\geq 5,9$  reizes pārsniedz kanagliflozīna iedarbību cilvēkam, lietojot *MHRD*). Toksiskā ietekme uz mātīti izpaudās ar samazinātu ķermeņa masas pieaugumu.

Pētījumā jaunām žurkām kanagliflozīna lietošana no 1. līdz 90. postnatālā perioda dienai neizraisīja palielinātu jutīgumu, salīdzinot ar ietekmi, kādu novēroja pieaugušām žurkām. Tomēr pie līmeņa bez novērotas ietekmes (*No Observed Effect Level; NOEL*), ja ekspozīcija 2,4 un 0,6 reizes pārsniedza klīnisko iedarbību, lietojot attiecīgi 100 mg un 300 mg devas, novēroja nieru blādiņu paplašināšanos, un aptuveni vienu mēnesi ilgajā atlabšanas periodā tā pilnībā neizzuda. Pastāvīgas nieru pārmaiņas jaunām žurkām ar vislielāko varbūtību ir saistītas ar samazinātu augošu žurku nieru spēju tikt galā ar kanagliflozīna izraisīto urīna tilpuma palielināšanos, jo funkcionālā žurku nieru nobriešana turpinās līdz sešu nedēļu vecumam.

Divu gadu pētījumā, lietojot devas 10, 30 un 100 mg/kg, kanagliflozīns nepalielināja audzēju sastopamību peļu tēviņiem vai mātītēm. Pēc AUC ekspozīcijas lielākā deva, proti, 100 mg/kg, līdz pat 14 reizēm pārsniedza klīnisko devu 300 mg. Visās pētītajās devās (10, 30 un 100 mg/kg) kanagliflozīns palielināja sēklinieku Leidiga šūnu audzējus žurku tēviņiem; mazākā deva, proti, 10 mg/kg, aptuveni 1,5 reizes pārsniedz klīnisko devu 300 mg, vērtējot pēc AUC ekspozīcijas. Lielāka kanagliflozīna deva (100 mg/kg) žurku tēviņiem un mātītēm palielināja feohromocitomas un nieru kanāliņu audzēju sastopamību; vērtējot pēc AUC ekspozīcijas, feohromocitomas un nieru kanāliņu audzēju NOEL, vērtība, kas ir 30 mg/kg dienā, aptuveni 4,5 reizes pārsniedz ekspozīciju, lietojot klīnisko dienas devu 300 mg. Pamatojoties uz preklīniskajiem un klīniskajiem mehānismu pētījumiem, Leidiga šūnu audzējus, nieru kanāliņu audzējus un feohromocitomas uzskata par žurkām specifiskiem. Kanagliflozīna ierosinātie nieru kanāliņu audzēji un feohromocitomas žurkām, šķiet, izraisa ogļhidrātu malabsorbēcija, kas rodas kā sekas kanagliflozīna inhibējošajai iedarbībai uz SGLT1 žurku zarnu traktā; mehānismam vērtētajos klīniskajos pētījumos nav pierādīta ogļhidrātu malabsorbēcija cilvēkiem, lietojot pat tādas kanagliflozīna devas, kas līdz 2 reizēm pārsniedz maksimālo klīnisko devu. Leidiga šūnu audzējus saista ar palielinātu luteinizējošā hormona (LH) daudzumu, kas ir zināms Leidiga šūnu audzēju veidošanās mehānisms žurkām. 12 nedēļas ilgā klīniskajā pētījumā vīriešu dzimuma pacientiem, kuri tika ārstēti ar kanagliflozīnu, nestimulēta LH koncentrācija nepieauga.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols

Bezūdens laktoze  
Mikrokristāliskā celuloze  
Hidroksipropilceluloze  
Kroskarmelozes nātrija sāls  
Magnija stearāts

#### Tabletes apvalks

Polivinilspirts  
Titāna dioksīds (E171)  
Makrogols 3350  
Talks

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Polivinilhlorīda/alumīnija (PVH/Al) perforēts atsevišķu devu blisteris.  
Iepakojumu lielumi: 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 un 100 x 1 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2013. gada 15. novembris.

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI  
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU  
UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles.

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas. Turpmāk reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (EURD sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;

ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KARTONA KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Invokana 100 mg apvalkotās tabletes  
Invokana 300 mg apvalkotās tabletes  
canagliflozinum

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur kanagliflozīna hemihidrātu, kura daudzums atbilst 100 mg kanagliflozīna.  
Katra apvalkotā tablete satur kanagliflozīna hemihidrātu, kura daudzums atbilst 300 mg kanagliflozīna.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi.  
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete.  
10 x 1 apvalkotā tablete  
30 x 1 apvalkotā tablete  
90 x 1 apvalkotā tablete  
100 x 1 apvalkotā tablete

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz



**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/13/884/001 (100 mg - 10 tablešu)  
EU/1/13/884/002 (100 mg - 30 tablešu)  
EU/1/13/884/003 (100 mg - 90 tablešu)  
EU/1/13/884/004 (100 mg - 100 tablešu)  
EU/1/13/884/005 (300 mg - 10 tablešu)  
EU/1/13/884/006 (300 mg - 30 tablešu)  
EU/1/13/884/007 (300 mg - 90 tablešu)  
EU/1/13/884/008 (300 mg - 100 tablešu)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

invokana 100 mg  
invokana 300 mg

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Invokana 100 mg tabletes

Invokana 300 mg tabletes

canagliflozinum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Invokana 100 mg apvalkotās tabletes Invokana 300 mg apvalkotās tabletes canagliflozinum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

#### **Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Invokana un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Invokana lietošanas
3. Kā lietot Invokana
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Invokana
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### **1. Kas ir Invokana un kādam nolūkam to lieto**

Invokana satur aktīvo vielu kanagliflozīnu, kas pieder pie zāļu grupas, ko sauc par "glikozes līmeni pazeminošām zālēm".

„Glikozes līmeni pazeminošās zāles” lieto pieaugušajiem 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai.

Šīs zāles darbojas, palielinot no organisma ar urīnu izvadītā cukura daudzumu. Tādējādi tiek samazināts cukura daudzums asinīs.

Invokana var lietot vienu pašu vai kopā ar citām zālēm, kādas Jūs, iespējams, lietojat 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai (piemēram, metformīns, insulīns, DPP-4 inhibitori [piemēram, sitagliptīns, saksagliptīns vai linagliptīns], sulfonilurīnvielas atvasinājums [piemēram, glimepirīds vai glipizīds] vai pioglitazons), lai pazeminātu cukura līmeni asinīs. Iespējams, Jūs jau lietojat vienas vai vairākas no šīm zālēm 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai.

Ir svarīgi arī turpināt ievērot ārsta vai medmāsas sniegtos ieteikumus par diētu un fiziskajām aktivitātēm.

#### **Kas ir 2. tipa cukura diabēts?**

2. tipa cukura diabēts ir stāvoklis, kura gadījumā organismā neveidojas pietiekami daudz insulīna, savukārt organisma saražotais insulīns nedarbojas tik labi, kā tam vajadzētu. Jūsu organismā var veidoties arī pārāk daudz cukura. Ja tā notiek, asinīs uzkrājas cukurs (glikoze). Tas var izraisīt būtiskas medicīniskas saslimšanas, piemēram, sirds slimību, nieru slimību, aklumu un locekļu amputāciju.

### **2. Kas Jums jāzina pirms Invokana lietošanas**

#### **Nelietojiet Invokana šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret kanagliflozīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

## **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms šo zāļu lietošanas un tās laikā konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ko Jūs variet darīt, lai novērstu šķidrums zudumu;
- ja Jums ir 1. tipa cukura diabēts (Jūsu organismā vispār neveidojas insulīns). Invokana nedrīkst lietot šī stāvokļa ārstēšanai;
- ja Jums ir strauja ķermeņa masas samazināšanās, slikta dūša vai vemšana, sāpes vēderā, pārmērīgas sāpes, strauja un dziļa elpošana, apjukums, neparasta miegainība vai noguruma sajūta, salda smaka no mutes, salda vai metāliska garša mutē vai urīna vai sviedru smakas pārmaiņas, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu. Šie simptomi var norādīt uz diabētisku ketoacidozi – cukura diabēta izraisītu patoloģiju, kam raksturīga analīžu laikā atklājams paaugstināts ketonvielu līmenis urīnā vai asinīs. Diabētiskas ketoacidozes rašanās risks var būt lielāks pēc ilgstošas badošanās, pārmērīgas alkoholisko dzērienu lietošanas, dehidratācijas, pēkšņas insulīna devas samazināšanas vai ja plašas operācijas vai nopietnas slimības dēļ ir palielinājusies nepieciešamība pēc insulīna;
- ja Jums ir diabētiskā ketoacidoze (diabēta komplikācija, kad raksturīgs augsts cukura līmenis asinīs, strauja ķermeņa masas samazināšanās, slikta dūša vai vemšana). Invokana nedrīkst lietot šī stāvokļa ārstēšanai;
- ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi vai ja Jums veic dialīzi;
- ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi;
- ja Jums jebkad ir bijusi smaga sirds slimība vai Jums ir bijis insults;
- ja Jūs lietojat zāles asinsspiediena pazemināšanai (antihipertensīvos līdzekļus) vai ja Jums jebkad ir bijis zems asinsspiediens (hipotensija). Vairāk informācijas sniegts punktā “Citas zāles un Invokana”.

Ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums (vai ja neesat par to pārliecināts), pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

## **Nieru darbība**

Pirms šo zāļu lietošanas un to lietošanas laikā, veicot asins analīzes, pārbaudīs Jūsu nieru darbību.

## **Glikoze urīnā**

Šo zāļu darbības mehānisma dēļ to lietošanas laikā Jūsu urīnā būs konstatējams cukurs (glikoze).

## **Bērni un pusaudži**

Invokana nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

## **Citas zāles un Invokana**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tas nepieciešams tādēļ, ka šīs zāles var ietekmēt dažu citu zāļu iedarbību. Tāpat dažas citas zāles var ietekmēt šo zāļu iedarbību.

Jo īpaši pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm:

- citas pretdiabēta zāles – insulīnu vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu (piemēram, glimepirīdu vai glipizīdu) — Jūsu ārsts varētu vēlēties samazinātu Jūsu zāļu devu, lai nepieļautu, ka cukura līmenis Jūsu asinīs kļūst pārāk zems (hipoglikēmija);
- zāles asinsspiediena pazemināšanai (antihipertensīvos līdzekļus), tai skaitā diurētiskos līdzekļus (zāles, lai atbrīvotos no liekā šķidrums daudzuma organismā; pazīst arī kā urīndzenošos līdzekļus), jo arī šīs zāles var pazemināt asinsspiedienu, izvadot lieko ūdens daudzumu no organisma. Iespējamās izpausmes, kas liecina par pārmērīgu šķidrums zudumu, ir norādītas 4. punkta „Iespējamās blakusparādības” sākumdaļā;
- asinszāles preparātus (augu valsts līdzeklis depresijas ārstēšanai);
- karbamazepīnu, fenitoīnu vai fenobarbitālu (zāles, ko lieto krampju lēkmju kontrolēšanai);
- efavirenzu vai ritonavīru (zāles, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai);
- rifampicīnu (antibiotika, ko izmanto tuberkulozes ārstēšanai);
- kolestiramīnu (zāles holesterīna līmeņa pazemināšanai asinīs). Skatīt 3. punktu „Šo zāļu lietošana”;

- digoksīnu vai digitoksīnu (zāles, ko lieto noteiktu sirdsdarbības traucējumu gadījumā). Ja kopā ar Invokana lieto digoksīnu vai digitoksīnu, var būt nepieciešams pārbaudīt šo zāļu koncentrāciju asinīs.
- dabigatrānu (asinis šķidrinošu līdzekli, kas samazina trombu veidošanās risku).

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms uzsākat vai turpināt lietot šīs zāles, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Invokana nedrīkst lietot grūtniecības laikā. Tiklīdz uzzināt, ka Jums ir iestājusies grūtniecība, pārrunājiet ar ārstu labākās metodes Invokana terapijas pārtraukšanai un cukura līmeņa kontrolei.

Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles, ja barojat bērnu ar krūti. Konsultējieties ar ārstu, vai pārtraukt šo zāļu lietošanu vai barošanu ar krūti.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Invokana neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus, braukt ar velosipēdu un lietot instrumentus vai apkalpot mehānismus. Tomēr ir ziņots par reiboni un apreibuma sajūtu, kas varētu ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus, braukt ar velosipēdu vai lietot instrumentus un apkalpot mehānismus.

Invokana lietošana kopā ar citām zālēm cukura diabēta ārstēšanai, ko sauc par sulfonilurīnvielas atvasinājumiem (piemēram, glimepirīds vai glipizīds), vai ar insulīnu var palielināt zema cukura līmeņa asinīs (hipoglikēmijas) risku. Tās pazīmes ir neskaidra redze, lūpu trīcēšana, drebuļi, svīšana, bālums, garastāvokļa izmaiņas vai trauksme vai apmulsums. Tas var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus, braukt ar velosipēdu un izmantot darbarīkus vai mehānismus. Cik ātri vien iespējams, pastāstiet savam ārstam, ja Jums radušās pazīmes, kas liecina par pazeminātu cukura līmeni asinīs.

### **Invokana satur laktozi**

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesamība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

## **3. Kā lietot Invokana**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

### **Cik daudz zāļu jālieto**

- Invokana sākuma deva ir viena 100 mg tablete katru dienu. Ārsts lems, vai deva ir jāpalielina līdz 300 mg.
- Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, ārsts var ierobežot Jūsu devu līdz 100 mg.
- Ārsts parakstīs Jums piemērotāko devu.

### **Šo zāļu lietošana**

- Norijiet šo tableti veselu, uzdzerot pusglāzi ūdens.
- Jūs varat lietot šo tableti neatkarīgi no ēdienreizes. Tableti ieteicams lietot pirms dienas pirmās ēdienreizes.
- Centieties to lietot vienā laikā katru dienu. Tas palīdzēs atcerēties par šo zāļu lietošanu.
- Ja ārsts Jums ir parakstījis kanagliflozīnu kopā ar kādu žultsskābju sekvestrantu, piemēram, kolestiramīnu (zālēm, kas pazemina holesterīna līmeni), Jums kanagliflozīns jālieto vismaz vienu stundu pirms vai 4 – 6 stundas pēc žultsskābju sekvestranta.

Jūsu ārsts var parakstīt Invokana kopā ar citām glikozes līmeni pazeminošām zālēm. Atcerieties, ka, lai gūtu Jūsu veselībai vislabāko rezultātu, visas zāles jālieto saskaņā ar ārsta norādījumiem.

### **Diēta un fiziska slodze**

Cukura diabēta kontrolei Jums noteikti jāievēro ārsta, farmaceita un medmāsas sniegtie ieteikumi par diētu un fizisko slodzi. Īpaši tad, ja ievērojat cukura diabēta ķermeņa masas kontroles diētu, turpiniet to ievērot šo zāļu lietošanas laikā.

### **Ja esat lietojis Invokana vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojis šīs zāles vairāk, nekā noteikts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

### **Ja esat aizmirsis lietot Invokana**

- Ja esat aizmirsis vienu devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Taču, ja Jums drīz jālieto nākamā deva, izlaidiet aizmirsto devu.
- Nelietojiet dubultu devu (divas devas vienā dienā), lai aizvietotu aizmirsto devu.

### **Ja pārtraucat lietot Invokana**

Pārtraucot lietot šīs zāles, Jums var paaugstināties cukura līmenis asinīs. Nepārtrauciet lietot šīs zāles, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

**Pārtrauciet lietot Invokana un nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja pamanāt jebkuru no šādām būtiskām blakusparādībām:**

### **Dehidratācija (retāk, var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)**

- pārāk liels šķidrums zudums no organisma (dehidratācija). Tā biežāk rodas gados vecākiem pacientiem ( $\geq 75$  gadi), pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un pacientiem, kuri lieto diurētiskos (urīndzenošos) līdzekļus.

Iespējamās dehidratācijas pazīmes ir šādas:

- viegla vai izteiktāka reiboņa sajūta;
- samaņas zaudēšana (ģībonis) vai reiboņa vai samaņas zuduma sajūta pieceļoties;
- ļoti sausa vai lipīga mute, stipras slāpes;
- izteikts vājums vai nogurums;
- neliels urīna daudzums vai urīna neizdalīšanās;
- paātrināta sirdsdarbība.

**Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu, ja Jums ir kāda no šīm blakusparādībām: diabētiska ketoacidoze, kas novērojama reti (var rasties ne vairāk kā vienam no 1000 cilvēkiem).**

Diabētiskās ketoacidozes pazīmes (skatīt arī 2. punktu, "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā") ir:

- paaugstināts ketonvielu līmenis urīnā vai asinīs;
- strauja ķermeņa masas samazināšanās;
- slikta dūša vai vemšana;
- sāpes vēderā;
- pārmērīgas slāpes;
- strauja un dziļa elpošana;
- apjukums;
- neparasta miegainība vai noguruma sajūta;
- salda smaka no mutes, salda vai metāliska garša mutē vai urīna vai sviedru smakas pārmaiņas.

Šīs parādības ir iespējamās neatkarīgi no glikozes līmeņa asinīs. Ārsts var nolemt uz laiku vai pilnībā pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar Invokana.

**Ja Jums ir jebkura no tālāk minētajām nevēlamajām blakusparādībām, pastāstiet ārstam, cik drīz vien iespējams:**

**Hipoglikēmija (ļoti bieži, var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):**

- zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija) — ja šīs zāles tiek lietotas kopā ar insulīnu vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu (piemēram, glimepirīdu vai glipizīdu).  
Zema cukura līmeņa asinīs iespējamās pazīmes ir šādas:
  - neskaidra redze;
  - lūpu trīcēšana;
  - drebuļi, svīšana, bālums;
  - garastāvokļa izmaiņas, trauksme un apjukums.

Jūsu ārsts Jums pastāstīs, kā novērst zemu cukura līmeni asinīs un kā rīkoties, ja rodas kāda no iepriekš minētajām pazīmēm.

**Citas blakusparādības:**

**Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):**

- maksts sēnīšu infekcija.

**Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):**

- izsitumi vai apsārtums uz dzimumlocekļa vai priekšādiņas (rauga sēnīšu infekcija);
- urīnceļu infekcijas;
- urinēšanas izmaiņas (ieskaitot biežāku urinēšanu nekā parasti vai lielāku urīna daudzumu, steidzamu vajadzību urinēt, vajadzību urinēt nakts laikā);
- aizcietējums;
- slāpes;
- slikta dūša;
- asins izmeklējumos var novērot asins taukvielu (holesterīna) līmeņa izmaiņas un eritrocītu skaita (hematokrīta) palielināšanos asinīs.

**Retāk (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):**

- izsitumi vai apsārtusi āda, kas var būt niezoša un ietver piepaceltus izsitumus, sulojošus izsitumus vai pūšļveida izsitumus;
- nātrene;
- asins izmeklējumos var novērot ar nieru darbības izmaiņām (kreatinīna un urīnvielas) vai kāliju saistītas izmaiņas;
- asins izmeklējumos var novērot paaugstinātu fosfātu līmeni asinīs;
- kaulu lūzums;
- nieru mazspēja (galvenokārt kā sekas pārāk lielam šķidruma zudumam no Jūsu organisma).

**Nav zināms:**

- smaga alerģiska reakcija (var ietvert sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles tūsku, kas var izraisīt apgrūtinātu elpošanu vai rīšanu).

**Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Invokana**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.



Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera pēc EXP un kastītes pēc "Der. līdz". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietojiet Invokana, ja iepakojums ir bojāts vai redzamas pazīmes, kas liecina par iepakojuma atvēršanu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Invokana satur**

- Aktīvā viela ir kanagliflozīns.
  - Katra tablete satur 100 mg vai 300 mg kanagliflozīna.
- Citas sastāvdaļas ir:
  - tabletes kodols: kroskarmelozes nātrijs sāls, hidroksipropilceluloze, bezūdens laktoze, magnija stearāts un mikrokristāliskā celuloze;
  - apvalks: makrogols (3350), polivinilspirts, talks un titāna dioksīds (E171). 100 mg tablete satur arī dzelteni dzelzs oksīdu (E172).

### **Invokana ārējais izskats un iepakojums**

- Invokana 100 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir dzeltenas, kapsulas formas tabletes, kuru garums ir 11 mm, ar "CFZ" vienā pusē un "100" otrā pusē.
- Invokana 300 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir baltas, kapsulas formas tabletes, kuru garums ir 17 mm, ar "CFZ" vienā pusē un "300" otrā pusē.

Invokana ir pieejams PVH/alumīnija blisteros ar vienu devu perforētā kontūrligzdā. Iepakojumu lielums ir kastītes pa 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 un 100 x 1 tabletei.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

### **Ražotājs**

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

#### **Beļģiē/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

**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

**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-Ħal-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-Lysaker  
Tlf: +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. Hżeczka 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 1494 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 2 071 800

**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 1494 567 444

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {GGGG. mēnesis}.

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>.