

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Invokana 100 mg apvalkotās tabletes

Invokana 300 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Invokana 100 mg apvalkotās tabletes

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

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 39,2 mg laktozes.

Invokana 300 mg apvalkotās tabletes

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).

Invokana 100 mg apvalkotās tabletes

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

Invokana 300 mg apvalkotās tabletes

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 papildus diētai un fiziskai slodzei ir indicēta nepietiekami kontrolēta 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai pieaugušajiem:

- monoterapijas veidā, kad tiek uzskatīts, ka metformīns nav piemērots nepanesības vai kontrindikāciju dēļ;
- papildus citiem līdzekļiem diabēta ārstēšanai.

Pētījumu rezultātus pēc zāļu kombināciju izmantošanas, kā arī informāciju par ietekmi uz glikēmijas kontroli, kardiovaskulāro un nieru patoloģiju gadījumiem un pētītajām populācijām 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 aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums (aGFĀ) ir ≥ 60 ml/min/1,73 m² vai CrCl ≥ 60 ml/min, devu var palielināt līdz 300 mg vienreiz dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ieteikumus par devas pielāgošanu atkarībā no aGFĀ skatīt 1. tabulā.

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 šķidruma 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).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadi)

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

Nieru darbības traucējumi

Diabētiskas nieru slimības ārstēšanai papildus standarta aprūpei (AKE inhibitori vai ARB), jālieto 100 mg kanagliflozīna vienreiz dienā (skatīt 1. tabulu). Tā kā pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem kanagliflozīna glikozes līmeni pazeminošā iedarbība var būt vājāka un pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem var pilnībā izpalikt, gadījumos, kad ir nepieciešama intensīvāka glikēmijas kontrole, jāapsver nepieciešamība shēmu papildināt ar citiem prethiperlikēmijas līdzekļiem. Ieteikumus par devas pielāgošanu atkarībā no aGFĀ skatīt 1. tabulā.

1. tabula. Ieteikumi par devas pielāgošanu^a

aGFĀ (ml/min/1,73 m ²) vai CrCl (ml/min)	Kanagliflozīna kopējā dienas deva
≥ 60	Sākusdeva ir 100 mg. Ja pacients panes 100 mg devas, un ir nepieciešama intensīvāka glikēmijas kontrole, devu var palielināt līdz 300 mg.
30–< 60 ^b	Jālieto 100 mg.
< 30 ^{b, c}	Pacientiem, kuri jau lieto Invokana, jāturpina 100 mg devu lietošana. ^d Uzsākt Invokana lietošanu nav atļauts.

^a Skatīt 4.4., 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktu.

^b Ja nepieciešama intensīvāka glikēmijas kontrole, jāapsver nepieciešamība shēmu papildināt ar citiem prethiperlikēmijas līdzekļiem.

^c Ja albumīna/ kreatinīna attiecība urīnā ir > 300 mg/g.

^d Lietošana jāturpina līdz dialīzes uzsākšanai vai nieru transplantācijai.

Aknu darbības traucējumi

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

Nieru darbības traucējumi

Kanagliflozīna efektivitāte glikēmijas kontrolei 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 visticamāk, ka nav (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ir ziņots par lielāku nevēlamo blakusparādību, kuras saistītas ar šķidrums zudumu (piemēram, posturāls reibonis, ortostatiska hipotensija, hipotensija) sastopamību starp pacientiem, kuriem aGFĀ ir < 60 ml/min/1,73 m² 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 aGFĀ ir < 60 ml/min/1,73 m² vai CrCl ir < 60 ml/min, kanagliflozīna deva ir jāierobežo līdz 100 mg vienreiz dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Neatkarīgi no aGFĀ pirms ārstēšanas uzsākšanas kanagliflozīnu saņēmušajiem pacientiem terapijas sākumā aGFĀ samazinājās un vēlāk atkal palielinājās (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

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.

Ir pieredze par kanagliflozīna lietošanu diabētiskas nieru slimības (aGFĀ \geq 30 ml/min/1,73 m²) ar albuminūriju vai bez tās ārstēšanai. Lai gan abas pacientu grupas guva labumu, pacienti ar albuminūriju var gūt lielāku labumu no terapijas ar kanagliflozīnu.

Lietošana pacientiem, kuri pakļauti ar šķidrums zudumu saistītu nevēlamo blakusparādību riskam

Kanagliflozīna darbības mehānisma 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 šķidrums 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 aGFĀ < 60 ml/min/1,73 m², 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 aGFĀ vērtības vidējais samazinājums. Pacientiem, kuriem ir iespējams izteiktāks intravaskulārā tilpuma samazinājums, kā aprakstīts iepriekš, dažkārt novērots izteiktāks aGFĀ 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

Retos gadījumos ar SGLT2 inhibitoriem (arī kanagliflozīnu) ārstētajiem pacientiem ir novērota diabētiska ketoacidoze (DKA), ieskaitot dzīvībai bīstamus un letālus DKA gadījumus. 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. Insulīnatkarīgiem pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem ir lielāks DKA risks.

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 Invokana nekavējoties jāpārtrauc.

Terapija jāpārtrauc plašu ķirurģisku operāciju vai akūtu nopietnu slimību dēļ stacionāriem pacientiem. Šiem pacientiem ieteicams kontrolēt ketonvielu līmeni.

Ketonvielu līmeni vēlams noteikt urīnā. Kad ketonvielu līmenis ir normāls un pacienta stāvoklis ir stabilizējies, Invokana terapiju drīkst atsākt.

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

Dažiem pacientiem diabētiskā ketoacidoze var turpināties arī pēc Invokana lietošanas pārtraukšanas, t. i., tā var būt ilgāka par paredzamo kanagliflozīna pusperiodu plazmā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Vienlaikus ar pastāvīgu DKA ir novērota ilgstoša glikozūrija. Ilgstošos DKA periodos var būt iesaistīti no kanagliflozīna lietošanas neatkarīgi faktori. Ilgstošu diabētisko ketoacidozi var veicināt insulīna deficīts, tādēļ pēc apstiprināšanas tas ir jānovērš.

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.

Apakšējās ekstremitātes amputācija

Ilgstošos klīniskajos pētījumos par kanagliflozīna lietošanu 2. tipa cukura diabēta slimniekiem, kuriem bija diagnosticēta kardiovaskulāra slimība (KVS) vai vismaz divi tās riska faktori, Invokana lietošana salīdzinājumā ar placebo lietošanu bija saistīta ar lielāku risku, ka tiks amputētas kājas (attieci 0,63 pret 0,34 gadījumiem 100 pacientgados), un šādu gadījumu sastopamības palielināšanās galvenokārt bija saistīta ar kāju pirkstu vai pēdu daļēju amputāciju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ilgstošā klīniskā pētījumā ar 2. tipa cukura diabēta slimniekiem, kuriem vienlaikus bija diabētiska nieru slimība, ar 100 mg kanagliflozīna devām ārstētajiem pacientiem salīdzinājumā ar placebo saņēmējiem netika novērotas kāju amputācijas riska atšķirības. Šajā pētījumā tika izmantoti tālākminētie piesardzības pasākumi. Tā kā nav noskaidrots attīstības mehānisms, amputācijas riska faktori, izņemot vispārējus riska faktoros, nav zināmi.

Pirms Invokana lietošanas uzsākšanas jāņem vērā pacienta anamnēzes faktori, kas var palielināt amputācijas risku. Piesardzības nolūkā jāpievērš uzmanība pacientu ar lielāku amputācijas gadījumu risku rūpīgai kontrolei un pacientu konsultēšanai par ikdienas profilaktiskas pēdu aprūpes nozīmi un pietiekamas hidratācijas uzturēšanu. Var būt nepieciešama arī kanagliflozīna terapijas pārtraukšana pacientiem, kam attīstās traucējumi, kādi mēdz būt pirms amputācijas, piemēram, kājas ādas čūla, infekcija, osteomielīts vai gangrēna.

Starpenes nekrotizējošs fasciīts (Furnjē gangrēna)

Sieviešu un vīriešu dzimuma pacientiem, kuri lieto SGLT2 inhibitorus, pēcreģistrācijas periodā ziņots par starpenes nekrotizējoša fasciīta (kas pazīstams arī kā Furnjē gangrēna) gadījumiem. Tas ir reti sastopams, bet nopietns un potenciāli dzīvībai bīstams traucējums, kura gadījumā nepieciešama steidzama ķirurģiska iejaukšanās un antibakteriāla terapija.

Pacientiem jānorāda, ka tad, ja viņiem rodas tādi simptomi kā sāpes, jutīgums, apsārtums vai pietūkums ārējo dzimumorgānu vai starpenes apvidū, kopā ar drudzi vai vājumu, viņiem jāvērsas pēc medicīniskas palīdzības. Jāņem vērā, ka pirms nekrotizējošā fasciīta var būt uroģenitāla infekcija vai starpenes abscess. Ja ir aizdomas par Furnjē gangrēnu, Invokana lietošana jāpārtrauc un nekavējoties jāsāk ārstēšana (tai skaitā jālieto antibiotikas un jāveic ķirurģiska iejaukšanās).

Paaugstināts hematokrīta līmenis

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

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 aGFĀ vērtību samazinājumu šādiem pacientiem (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Dzimumorgānu sēnīšu infekcijas

Atbilstoši nātrija-glikozes sajūgtā transportproteīna 2 (SGLT2) inhibīcijas mehānismam, kas nosaka pastiprinātu GIU, kanagliflozīna 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 sēnīšu infekcijas. Balanīts vai balanopostīts galvenokārt radās tādiem vīriešu dzimuma pacientiem, kuriem nebija veikta apgraižošana. Dažos gadījumos radās fimoze, un (vai) tika veikta apgraižošana. Lielāko daļu dzimumorgānu sēnīšu infekciju ārstēja ar lokāli lietojamiem pretsēnīšu līdzekļiem, ko bija parakstījis veselības aprūpes speciālists vai kas bija izvēlēti pašārstēšanās ceļā, vienlaikus turpinot terapiju ar Invokana.

Urīnceļu infekcijas

Pēcreģistrācijas periodā ir ziņots, ka ar kanagliflozīnu ārstētajiem pacientiem ir bijuši komplikētu urīnceļu infekciju, tai skaitā pielonefrīta un urosepses gadījumi, kuru dēļ ārstēšana bieži ir bijusi jāpārtrauc. Attiecībā uz pacientiem, kuriem ir komplikētas urīnceļu infekcijas, jāapsver nepieciešamība ārstēšanu ar kanagliflozīnu uz laiku pārtraukt.

Sirds mazspēja

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

Laboratorijā veiktās urīna analīzes

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

Laktozes nepanesība

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

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē,- būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

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, vai atbildes reakcija uz kanagliflozīna lietošanu ir atbilstoša. Ja vienlaikus ar kanagliflozīnu jālieto šo UGT enzīmu inducētāji, devas palielināšanu līdz 300 mg vienu reizi dienā var apsvērt pacientiem, kas pašlaik panes kanagliflozīnu pa 100 mg vienu reizi dienā, kuriem $aGF\dot{A} \geq 60$ ml/min/1,73 m² vai $CrCl \geq 60$ ml/min un kuriem ir nepieciešama papildu glikēmijas kontrole. Pacientiem, kuriem $aGF\dot{A}$ ir robežās no 45 ml/min/1,73 m² līdz 60 ml/min/1,73 m² 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.

Litījs

Vienlaicīga SGLT-2 inhibitoru un litija lietošana var samazināt litija koncentrāciju serumā. Kanagliflozīna terapijas laikā rūpīgi jāuzrauga litija koncentrācija serumā, īpaši tad, kad terapija tiek uzsākta vai kad tiek mainīta kanagliflozīna deva.

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 statīnu (rosuvastatīna) un dažu pretvēža zāļu iedarbība.

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

Zāļu nevēlamā ietekme uz laboratorisko analīžu rezultātiem

1,5-AG līmeņa noteikšana

Tā kā Invokana lietošanas ierosināta pastiprināta glikozes ekskrēcija ar urīnu var izraisīt šķietamu 1,5-anhidroglicitolu (1,5-AG) līmeņa pazemināšanos, glikēmijas kontroles vērtēšanas laikā paļauties 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 bijušas 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 šķīduma zudumu, piemēram, posturāla reiboņa, risku (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Kanagliflozīna drošums vērtēts 22 645 pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, tostarp 13 278 pacientiem, kuri ārstēti ar kanagliflozīnu, un 9367 pacientiem, kuri ārstēti ar salīdzinājuma zālēm. Minētie pacienti šīs zāles saņēmuši 15 dubultmaskētos kontrolētos 3. un 4. fāzes klīniskos pētījumos. Divos īpaši izstrādātos pētījumos par sirds-asinsvadu sistēmu kopumā tika ārstēti 10 134 pacienti, kas zāļu iedarbībai bija pakļauti vidēji 149 nedēļas (vidēji 223 nedēļas pētījumā CANVAS un vidēji 94 nedēļas pētījumā CANVAS-R), un 12 dubultmaskētos kontrolētos 3. un 4. fāzes pētījumos kopumā tika ārstēti 81 14 pacienti, un viņi tika novēroti vidēji 49 nedēļas. Īpaši izstrādātā pētījumā par nieru slimību iznākumiem, kurā piedalījās 4397 pacienti, kuriem bija 2. tipa cukura diabēts un diabētiska nieru slimība, šo zāļu vidējais iedarbības ilgums bija 115 nedēļas.

Primārais drošuma un panesamības novērtējums tika veikts apkopotā analīzē (n = 2 313) par četriem 26 nedēļas ilgām 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) (2. tabula) (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

2. tabulā minētās nevēlamās blakusparādības ir balstītas uz apvienotu analīzi par iepriekš aprakstītajiem ar placebo un aktīvu līdzekli kontrolētiem pētījumiem. 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. 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).

2. tabula. Nevēlamo blakusparādību (MedDRA), kuras novērotas ar placebo^e un aktīvu līdzekli kontrolētos pētījumos^e un pēcreģistrācijas pieredzē, uzskaitījums tabulas veidā

Orgānu sistēmu klase Biežums	Nevēlamā blakusparādība
<i>Infekcijas un infestācijas</i>	
ļoti bieži bieži nav zināmi	Vulvovagināla kandidoze ^{b,j} Balanīts vai balanopostīts ^{b,k} , urīnceļu infekcija ^e (pēc reģistrācijas ziņots par pielonefrītu un urosepsi) Starpenes nekrotizējošs fasciīts (Furnjē gangrēna) ^d
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	
reti	Anafilaktiska reakcija
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	
ļoti bieži retāk reti	Hipoglikēmija, lietojot kombinācijā ar insulīnu vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu ^c Dehidratācija ^a Diabētiska ketoacidoze ^b

<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
retāk	Posturāls reibonis ^a , samaņas zudums ^a
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	
retāk	Hipotensija ^a , ortostatiska hipotensija ^a
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
bieži	Aizcietējums, slāpes ^f , slikta dūša
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	
retāk reti	Fotosensitivitāte, izsitumi ^g , nātrene Angioedēma
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	
retāk	Kaulu lūzumi ^h
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>	
bieži retāk	Poliūrija vai pollakiūrija ⁱ Nieru mazspēja (galvenokārt saistībā ar šķidruma zudumu)
<i>Izmeklējumi</i>	
bieži retāk	Dislipidēmija ^l , palielināts hematokrīts ^{b, m} Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs ^{b, n} paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs ^{b, o} paaugstināts kālija līmenis asinīs ^{b, p} paaugstināts fosfātu līmenis asinīs ^q
<i>Ķirurģiskas un medicīniskas manipulācijas</i>	
nav zināmi	Apakšējās ekstremitātes amputācija (galvenokārt kājas pirkstu un līdz pēdas vidusdaļai), īpaši pacientiem ar augstu sirds slimības risku ^b

^a Saistībā ar šķidruma zudumu; skatīt 4.4. apakšpunktu un nevēlamo blakusparādību (NB) aprakstu (tālāk).

^b Skatīt 4.4. apakšpunktu un NB aprakstu (tālāk).

^c Skatīt NB aprakstu (tālāk).

^d Skatīt 4.4. apakšpunktu.

^e Drošuma datu profili no atsevišķiem pamatpētījumiem (tostarp no pētījumiem, kuros piedalījušies pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem; gados vecāki pacienti [no ≥ 55 līdz ≤ 80 gadu vecumam]; pacienti ar palielinātu KV un nieru risku) kopumā atbilda šajā tabulā minētajām nevēlamajām blakusparādībām.

^f Termiņš "slāpes" nozīmē slāpes, sausuma sajūtu mutē vai polidipsiju.

^g Termiņš "izsitumi" nozīmē eritematozus izsitumus, ģeneralizētus izsitumus, makulozus izsitumus, makulopapulozus izsitumus, papulozus izsitumus, niezošus izsitumus, pustulozus izsitumus vai vezikulozus izsitumus.

^h Informāciju par kaulu lūzumiem skatīt NB aprakstu (tālāk).

ⁱ Termiņš "poliūrija vai pollakiūrija" nozīmē poliūriju, pollakiūriju, neatliekamai vajadzību urinēt, niktūriju vai pastiprinātu urīna veidošanos.

^j Termiņš "vulvovagināla kandidoze" nozīmē vulvovaginālu kandidozi, vulvovaginālu sēnīšu infekciju, vulvovaginītu, vaginālu infekciju, vulvītu vai dzimumorgānu sēnīšu infekciju.

^k Termiņš "balanīts vai balanopostīts" nozīmē balanītu, balanopostītu, *candida* balanītu vai dzimumorgānu sēnīšu infekciju.

^l Vidējais palielinājums no terapijas sākuma kanagliflozīna 100 mg un 300 mg grupā, salīdzinot ar placebo, bija: holesterīna 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 %.

^m 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.

ⁿ 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.

^o 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.

^p 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.

^q 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

Diabētiska ketoacidoze

Ilgstošā pētījumā par nieru slimību iznākumiem 2. tipa cukura diabēta slimniekiem ar diabētisku nieru slimību apstiprinātu diabētiskas ketoacidozes (DKA) gadījumu sastopamība pēc 100 mg kanagliflozīna devu vai placebo lietošanas bija attiecīgi 0,21 (0,5 % jeb 12 no 2200 pacientiem) un 0,03 (0,1 % jeb diviem no 2197 pacientiem) gadījumi 100 novērošanas pacientgados. No 14 pacientiem, kuriem radās DKA, astoņiem pacientiem (septiņi no viņiem bija saņēmuši 100 mg kanagliflozīna devas, un viens no viņiem bija saņēmis placebo) pirms ārstēšanas novērotais aGFĀ bija 30–< 45 ml/min/1,73 m² (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Apakšējās ekstremitātes amputācija

Kā novērots integrētajā programmā CANVAS, kuras laikā notika divi plaši, ilgtermiņa, randomizēti, placebo kontrolēti pētījumi CANVAS un CANVAS-R, to laikā novērtējot 10 134 pacientus, kanagliflozīna lietošana 2. tipa diabēta slimniekiem ar diagnosticētu sirds-asinsvadu sistēmas slimību vai vismaz diviem tās riska faktoriem bija saistīta ar apakšējo ekstremitāšu amputācijas risku. Atšķirības tika novērotas jau no terapijas 26. nedēļas. Pacienti, kas piedalījās pētījumā CANVAS un CANVAS-R, tika novēroti attiecīgi 5,7 un 2,1 gadu. Neatkarīgi no ārstēšanas ar kanagliflozīnu vai placebo lietošanas lielāks amputācijas risks bija pacientiem, kam pētījuma sākumā anamnēzē bija amputācija, perifēro asinsvadu slimība vai neiropātija. Apakšējo ekstremitāšu amputācijas risks nebija atkarīgs no devas lieluma. Integrētajā programmā CANVAS iegūtie rezultāti, kas saistīti ar amputācijām, ir parādīti 3. tabulā.

Ilgstošā pētījumā CREDENCE par nieru slimību iznākumiem, iesaistot 2. tipa cukura diabēta slimniekus (n = 4397), kuriem vienlaikus bija diabētiska nieru slimība, atšķirīgs risks, ka pēc 100 mg kanagliflozīna devu vai placebo lietošanas tiks amputētas kājas, nav novērots (1,2 pret 1,1 gadījumus 100 pacientgados, RA = 1,11, 95 % TI 0,79–1,56) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Citā kanagliflozīna pētījumā par kanagliflozīna lietošanu 2. tipa diabēta slimniekiem tika iekļauti 8114 pacientu no kopējās diabēta slimnieku populācijas, un salīdzinājumā ar kontroles grupu netika novērota apakšējo ekstremitāšu amputāciju riska atšķirība.

3. tabula. Apvienotie analīžu rezultāti par amputāciju biežumu pētījumā CANVAS un CANVAS-R

	Placebo n = 4344	kanagliflozīns n = 5790
Kopējais to pacientu skaits, kuriem bijuši gadījumi, n (%)	47 (1,1)	140 (2,4)
Sastopamības biežums (100 pacientgados)	0,34	0,63
RA (95 % TI) salīdzinājumā ar placebo		1,97 (1,41; 2,75)
Maznozīmīga amputācija, n (%) [*]	34/47 (72,3)	99/140 (70,7)
Nozīmīga amputācija, n (%) [†]	13/47 (27,7)	41/140 (29,3)

Piebilde: sastopamības biežuma aprēķina pamatā ir to pacientu skaits, kuriem izdarīta vismaz viena amputācija, nevis amputācijas gadījumu kopskaits. Aprēķinātais pacientu novērošanas laiks ir laiks no 1. dienas līdz pirmās amputācijas datumam. Dažiem pacientiem tika izdarīta vairāk nekā viena amputācija. Maznozīmīgo un nozīmīgo amputāciju procentuālā daļa katram pacientam ir aprēķināta pēc augstākā līmeņa amputācijas.

^{*} Kāju pirksti un līdz pēdas vidusdaļai.

[†] Pie poftes, zem ceļa un virs ceļa.

Abās programmas CANVAS terapijas grupās pacientiem, kuriem bija amputācija, vietas, kur amputācijas notika visbiežāk (71 % gadījumu), bija kāju pirksti un pēdas vidusdaļa (3. tabula). Vairākas amputācijas (dažas - abās apakšējās ekstremitātēs), tika novērotas reti un abās terapijas grupās šādu amputāciju daļa bija līdzīga.

Abās terapijas grupās visbiežākās patoloģijas, kuru dēļ bija nepieciešamas amputācijas, bija apakšējo ekstremitāšu infekcijas, diabētiskas pēdu čūlas, perifēro artēriju slimība un gangrēna (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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 zudums), 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.

Vienā no īpašajiem ilgtermiņa kardiovaskulārajiem pētījumiem (CANVAS), kurā pacienti kopumā bija vecāki un kurā bija lielāks diabēta komplikāciju biežums, ar šķidruma zudumu saistītu nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums kanagliflozīna 100 mg grupā bija 2,3, kanagliflozīna 300 mg grupā — 2,9, bet placebo grupā — 1,9 gadījumi 100 pacientgados.

Lai novērtētu šādu nevēlamo blakusparādību riska faktoros, tika veikta lielāka apkopotā analīze (N = 12 441) par pacientiem no 13 kontrolētiem 3. un 4. 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 aGFĀ vērtība bija no 30 ml/min/1,73 m² līdz 60 ml/min/1,73 m², kā arī pacientiem, kuru vecums bija ≥ 75 gadi. Pacientiem, kuri lietoja cilpas diurētiskus, 100 mg kanagliflozīna grupā sastopamības biežums bija 5,0 un 300 mg kanagliflozīna grupā – 5,7 gadījumi salīdzinājumā ar 4,1 gadījumu 100 iedarbības pacientgados kontroles grupā. Pacientiem, kuriem sākotnējais aGFĀ bija no 30 ml/min/1,73 m² līdz < 60 ml/min/1,73 m², 100 mg kanagliflozīna grupā sastopamības biežums bija 5,2 un 300 mg kanagliflozīna grupā - 5,4 gadījumi salīdzinājumā ar 3,1 gadījumu 100 iedarbības pacientgados kontroles grupā. Pacientiem no 75 gadu vecuma sastopamība biežums 100 mg kanagliflozīna grupā bija 5,3 un 300 mg kanagliflozīna grupā - 6,1 gadījums salīdzinājumā ar 2,4 gadījumiem 100 iedarbības pacientgados kontroles grupā (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ilgstošā pētījumā par nieru slimību iznākumiem 2. tipa cukura diabēta slimniekiem ar diabētisku nieru slimību cirkulējošā tilpuma deficīta izraisīto patoloģiju gadījumu sastopamība pēc 100 mg kanagliflozīna devu vai placebo lietošanas bija attiecīgi 2,84 un 2,35 gadījumi 100 novērošanas pacientgados. Ir novērots, ka gadījumu sastopamība palielinājās, samazinoties aGFĀ. Pacientiem ar aGFĀ 30–<45 ml/min/1,73 m² cirkulējošā tilpuma deficīta sastopamība kanagliflozīna grupā bija lielāka (4,91 gadījums 100 pacientgados) nekā placebo grupā (2,60 gadījumu 100 pacientgados), tomēr to pacientu apakšgrupās, kuriem aGFĀ bija ≥ 45–<60 un 60–<90 ml/min/1,73 m², sastopamība bija līdzīga.

Īpašā kardiovaskulārajā pētījumā un lielāka mēroga apkopotajā analīzē, kā arī īpašā pētījumā par nieru slimību iznākumiem, 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 sēnīšu infekcijas

Vulvovagināla kandidoze (ieskaitot vulvovaginītu un vulvovaginālu sēnīšu infekciju) 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). Programmā CANVAS kanagliflozīna grupā infekcijas ilguma mediāna bija lielāka, salīdzinot ar placebo grupu.

Kandidu izraisīta balanīta vai balanopostīta sastopamības biežums vīriešiem bija attiecīgi 2,98 un 0,79 gadījumi kanagliflozīna un placebo grupā 100 pacientgados. Starp vīriešiem, kuri lietoja kanagliflozīnu, 2,4 % pacientu bija vairāk nekā viena infekcija. Starp vīriešu dzimuma pacientiem tādu gadījumu sastopamība, kuros kandidu izraisīta balanīta vai balanopostīta dēļ bija jāpārtrauc terapija, bija 0,37 gadījumi 100 pacientgados. Pēc kanagliflozīna vai placebo lietošanas ziņots attiecīgi par 0,39 un 0,07 fimozes gadījumiem 100 pacientgados. Pēc kanagliflozīna vai placebo lietošanas apgrauzīšana tika izdarīta attiecīgi 0,31 un 0,09 gadījumos 100 pacientgados (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Urīnceļu infekcijas

Klīniskajos pētījumos 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. Šajos pētījumos pacientiem bija vērojama atbildes reakcija uz standarta ārstēšanu, vienlaikus turpinot lietot kanagliflozīnu.

Tomēr pēcreģistrācijas periodā ir ziņots, ka ar kanagliflozīnu ārstētajiem pacientiem ir bijuši komplikētu urīnceļu infekciju, tai skaitā pielonefīta un urosepses gadījumi, kuru dēļ ārstēšana bieži ir bijusi jāpārtrauc.

Kaulu lūzumi

Sirds-asinsvadu sistēmas slimību pētījumā CANVAS ar 4327 ārstētiem pacientiem, kuriem bija diagnosticēta sirds-asinsvadu slimība vai vismaz divi tās riska faktori, visu apstiprināto kaulu lūzumu sastopamības biežums bija 1,6, 1,8 un 1,1 gadījums 100 novērošanas 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.

Divos citos ilgtermiņa pētījumos un pētījumos, kas veikti vispārējā diabētapopulācijā, lietojot kanagliflozīnu, kaulu lūzumu riska atšķirības, salīdzinot ar kontroles līdzekli, netika novērotas. Otrajā pētījumā par ietekmi uz sirds-asinsvadu sistēmu (CANVAS-R) starp 5807 ārstētajiem pacientiem, kam bija diagnosticēta sirds-asinsvadu sistēmas slimība vai vismaz divi tās riska faktori, pēc kanagliflozīna vai placebo lietošanas apstiprinātu kaulu lūzumu sastopamība bija attiecīgi 1,1 un 1,3 gadījumi 100 novērošanas pacientgados.

Ilgstošā pētījumā par nieru slimību iznākumiem, kura laikā tika ārstēti 4397 pacienti, kuriem vienlaikus bija 2. tipa cukura diabēts un diabētiska nieru slimība visu apstiprināto kaulu lūzumu gadījumu sastopamība gan 100 mg kanagliflozīna devas, gan placebo grupā bija 1,2 gadījumi 100 novērošanas pacientgados. Citā pētījumā par kanagliflozīna lietošanu 2. tipa cukura diabēta slimniekiem no kopējās diabēta slimnieku populācijas tika iekļauti 7729 pacienti un kuriem bija apstiprināti kaulu lūzumi, netika novērota kaulu lūzuma riska atšķirība. Kanagliflozīna un kontroles grupā visu apstiprināto kaulu lūzumu sastopamības biežums bija attiecīgi 1,2 un 1,1 gadījums 100 novērošanas pacientgados. Pēc 104 nedēļas ilgās ārstēšanas kanagliflozīns nebija nevēlami ietekmējis kaulu minerālvielu blīvumu.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadi)

Apvienotā analīzē par 13 ar placebo un ar aktīvo vielu kontrolētiem pētījumiem kanagliflozīna drošuma profils gados vecākiem pacientiem kopumā bija līdzīgs kā jaunākiem pacientiem. Pacientiem, kuru vecums bija ≥ 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 5,3, 6,1 un 2,4 gadījumi 100 iedarbības pacientgados. Kanagliflozīna 100 mg un kanagliflozīna 300 mg grupā tika ziņots par aGFĀ vērtības samazinājumu (attiecīgi par 3,4 un 4,7 ml/min/1,73 m²); salīdzinājumam, kontroles grupā tas bija samazinājies par 4,2 ml/min/1,73 m². Pacientu grupās, kuri lietoja 100 vai 300 mg kanagliflozīna devas vai saņēma placebo, sākotnējais vidējais aGFĀ bija attiecīgi 62,5, 64,7 un 63,5 ml/min/1,73 m² (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi pacientiem ar nepietiekami kontrolētu 2. tipa cukura diabētu

Pacientiem ar sākotnējo aGFĀ vērtību < 60 ml/min/1,73 m² biežāk novēroja ar šķidrums zudumu saistītas nevēlamās blakusparādības (piemēram, posturālu reiboni, ortostatisku hipotensiju, hipotensiju): to sastopamības biežums kanagliflozīna 100 mg, kanagliflozīna 300 mg un placebo grupā bija attiecīgi 5,3, 5,1 un 3,1 gadījums 100 iedarbības pacientgados (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 4,9, 6,1 un 5,4 gadījumi 100 iedarbības pacientgados. Kopumā koncentrācijas paaugstināšanās bija pārejoša, un tās dēļ nebija vajadzīga specifiska ārstēšana.

Ar abām kanagliflozīna devām ārstētajiem pacientiem, kuriem bija vidēji smagi nieru darbības traucējumi, novēroja kreatinīna koncentrācijas serumā paaugstināšanos par 9,2 μ mol/l un atlieku slāpekļa koncentrācijas asinīs pieaugumu par aptuveni 1,0 mmol/l.

Vairāk izteiktas aGFĀ samazināšanās ($> 30\%$) sastopamības biežums jebkurā terapijas posmā pēc 100 mg kanagliflozīna, 300 mg kanagliflozīna un placebo lietošanas bija attiecīgi 7,3, 8,1 un 6,5 gadījumi 100 iedarbības pacientgados. Vērtējot pēc pēdējā sākotnējā rādītāja, šādas samazināšanās sastopamības biežums pacientiem, kuri tika ārstēti ar 100 mg kanagliflozīna bija 3,3, ar 300 mg kanagliflozīna - 2,7 un, saņemot placebo, 3,7 gadījumi 100 iedarbības pacientgados (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ar kanagliflozīnu ārstētajiem pacientiem neatkarīgi no sākotnējā aGFĀ tas terapijas sākumā samazinājās. Vēlāk, turpinot terapiju, esošais aGFĀ saglabājās vai pakāpeniski palielinājās. Pēc terapijas pārtraukšanas atjaunojās vidējais sākotnējais aGFĀ, un tas liecina, ka šādas nieru darbības pārmaiņas var būt saistītas ar hemodinamikas pārmaiņām.

Nieru darbības traucējumi pacientiem ar diabētisku nieru slimību un 2. tipa cukura diabētu

Ilgstošā pētījumā par nieru slimību iznākumiem pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un diabētisku nieru slimību abās pacientu grupās bieži radās nieru patoloģijas, tomēr kanagliflozīna grupā tās bija retākas (5,71 gadījums 100 pacientgados) nekā placebo grupā (7,91 gadījums 100 pacientgados). Arī nopietnas un smagas nieru patoloģijas kanagliflozīna grupā bija retākas nekā placebo grupā. Visās trijās pēc aGFĀ definētajās pacientu grupās nieru patoloģiju sastopamība kanagliflozīna lietotājiem bija mazāka nekā placebo lietotājiem, un vislielākā nieru patoloģiju sastopamība tika novērota pacientiem, kuriem aGFĀ bija $30- < 45$ ml/min/1,73 m² (9,47 pret 12,80 gadījumiem 100 pacientgados kanagliflozīna grupā, salīdzinot ar placebo grupu).

Ilgstošā pētījumā par nieru slimību iznākumiem pēc 100 mg kanagliflozīna devu lietošanas salīdzinājumā ar placebo lietošanu nav novērotas serumā esošā kālija līmeņa atšķirības, blakusparādības hiperkaliēmijas lielāka sastopamība un paaugstināts absolūtais ($> 6,5$ mEq/l) vai relatīvais (virs normas augšējās robežas un par $> 15\%$ no sākotnējā) serumā esošā kālija līmenis.

Kopumā, kā arī visās pēc aGFĀ definētajās grupās (45–< 60 vai 30–< 45 ml/min/1,73 m² (CrCl 45–< 60 vai 30–< 45 ml/min)) nav novērotas ar fosfātu līmeni saistītas novirzes.

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: zāles diabēta ārstēšanai, asins glikozes līmeni pazeminošas zāles, izņemot insulīnus. ATĶ kods: A10BK02.

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 slietkšņa vērtību (RT_G) un tādējādi pastiprina GIU, neatkarīgi no insulīna pazeminot paaugstināto glikozes koncentrāciju plazmā pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu. Pastiprinātā GIU pēc SGLT2 inhibēšanas izraisa arī osmotisku diurēzi, un diurētiskais efekts pazemina sistolisko asinsspiedienu; pastiprinoties GIU, tiek zaudētas kalorijas un līdz ar to samazinās ķermeņa masa, kas pierādīts pētījumos, kuros piedalījušies pacienti ar 2. tipa cukura diabētu.

Kanagliflozīna darbība, pastiprinot GIU 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.

Kanagliflozīns, bloķējot no SGLT2 atkarīgo glikozes un nātrija atpakaļuzsūkšanos, pastiprina nātrija nonākšanu distālajās nieru caurulītēs, tā veicinot tubuloglomerulāro atgriezenisko saiti, un tas

preklīniskajos diabēta modeļos un klīniskajos pētījumos bija saistīts ar intraglomerulārā spiediena pazemināšanos un samazinātu hiperfiltrāciju.

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 GIU 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 GIU, kas 1. fāzes pētījumos, lietojot 100 mg vai 300 mg kanagliflozīna, bija no 77 g dienā līdz 119 g dienā; novērotā GIU ir saistīta ar 308 kcal līdz -476 kcal zudumu dienā. RT_G vērtības samazinājums un GIU 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 ar urīnu (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

Glikēmijas kontroles uzlabošana un ar sirds-asinsvadu sistēmu un nierēm saistītās saslimstības un mirstības mazināšana ir neatņemamas 2. tipa cukura diabēta ārstēšanas sastāvdaļas.

Glikēmijas kontroles efektivitāte un drošums

Desmit dubultmaskētos, kontrolētos klīniskās efektivitātes un drošuma pētījumos, lai novērtētu Invokana ietekmi uz glikēmijas kontroli, piedalījās kopumā 10 501 pacients ar 2. tipa cukura diabētu. Pacientu dalījums pēc rases bija šāds: 72 % piederēja baltajai rasei, 16 % — aziātu rasei, 5 % — melnajai rasei un 8 % — citām grupām. 17 % pacientu bija spāņu izcelsmes. 58 % pacientu bija vīrieši. Kopumā pacientu vidējais vecums bija 59,5 gadi (diapazons no 21 gada līdz 96 gadiem), un 3135 pacientiem bija ≥ 65 gadi, un 513 pacientiem bija ≥ 75 gadi. 58 % pacientu ķermeņa masas indekss (KMI) bija ≥ 30 kg/m². Klīniskās izstrādes programmā tika novērtēti 1085 pacienti, kuriem sākotnējā aGFĀ vērtība bija no 30 ml/min/1,73 m² līdz 60 ml/min/1,73 m².

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 (4. tabula). Kopumā kanagliflozīns salīdzinājumā ar placebo radīja klīniski un statistiski nozīmīgus ($p < 0,001$) rezultātus attiecībā uz glikēmijas kontroli, tostarp HbA_{1c} , tādu pacientu procentuālo daudzumu, kuriem tika sasniegta HbA_{1c} 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.

Kanagliflozīnu pētīja arī lietojot trīskāršā terapijā kopā ar metformīnu un sitagliptīnu, devu nosakot ar titrēšanas shēmas palīdzību, kurā sākuma deva bija 100 mg, kas jau 6. nedēļā tika titrēta līdz 300 mg pacientiem, kuriem bija nepieciešama glikēmijas papildu kontrole, ja viņiem bija adekvāts aprēķinātais GFĀ un viņi labi panesa 100 mg kanagliflozīna (4. tabula). Ar titrēšanas shēmu sasniegtā kanagliflozīna deva salīdzinājumā ar placebo radīja klīniski un statistiski nozīmīgus ($p < 0,001$) glikēmijas kontroles rezultātus, tostarp HbA_{1c} un glikozes koncentrācijas plazmā tukšā dūšā izmaiņas,

salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību, kā arī statistiski nozīmīgu ($p < 0,01$) tādu pacientu, kuriem tika sasniegta HbA_{1c} vērtība $< 7\%$, procentuālā daudzuma palielināšanos. Turklāt salīdzinājumā ar placebo novēroja arī ķermeņa masas samazināšanos un sistoliskā asinsspiediena pazemināšanos.

4. tabula. Efektivitātes rezultāti no placebo kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem^a

Monoterapija (26 nedēļas)			
	Kanagliflozīns		Placebo (N = 192)
	100 mg (N = 195)	300 mg (N = 197)	
HbA_{1c} (%)			
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 ^b (-1,09; -0,73)	-1,16 ^b (-1,34; -0,98)	N/P ^c
Pacienti (%), kuriem tika sasniegta HbA_{1c} vērtība $< 7\%$	44,5 ^b	62,4 ^b	20,6
Ķermeņa masa			
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 ^b (-2,9; -1,6)	-3,3 ^b (-4,0; -2,6)	N/P ^c
Divkāršā terapija kopā ar metformīnu (26 nedēļas)			
	Kanagliflozīns + metformīns		Placebo + metformīns (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA_{1c} (%)			
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 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/P ^c
Pacienti (%), kuriem tika sasniegta HbA_{1c} vērtība $< 7\%$	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Ķermeņa masa			
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 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/P ^c
Trīskāršā terapija kopā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu (26 nedēļas)			
	Kanagliflozīns + metformīns un sulfonilurīnvielas atvasinājums		Placebo + metformīns un sulfonilurīnviela s atvasinājums (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA_{1c} (%)			
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 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/P ^c
Pacienti (%), kuriem tika sasniegta HbA_{1c} vērtība $< 7\%$	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0

Ķermeņa masa			
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 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/P ^c
Terapija papildus insulīnam^d (18 nedēļas)			
	Kanagliflozīns + insulīns		Placebo + insulīns (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
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 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/P ^c
Pacienti (%), kuriem tika sasniegta HbA_{1c} vērtība < 7 %	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Ķermeņa masa			
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) (97,5 % TI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/P ^c
Triskāršā terapija ar metformīnu un sitagliptīnu^e (26 nedēļas)			
	Kanagliflozīns + metformīns un sitagliptīns^g (N = 107)		Placebo + metformīns un sitagliptīns (N = 106)
HbA_{1c} (%)			
Sākotnējā vērtība (vidēji)	8,53		8,38
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-0,91		-0,01
Atšķirība no placebo (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-0,89 ^b (-1,19; -0,59)		
Pacienti (%), kuriem tika sasniegta HbA_{1c} vērtība < 7 %	32 ^f		12
Glikozes koncentrācija plazmā tukšā dūšā (mg/dl)			
Sākotnējā vērtība (vidēji)	186		180
Izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-30		-3
Atšķirība no placebo (koriģētā vidējā vērtība) (95% TI)	-27 ^b (-40; -14)		
Ķermeņa masa			
Sākotnējā vērtība (vidēji) kg	93,8		89,9
Izmaiņas procentos salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-3,4		-1,6
Atšķirība no placebo (koriģētā vidējā vērtība) (95% TI)	-1,8 ^b (-2,7; -0,9)		

- ^a Ārstēt paredzētā populācija, izmantojot pēdējo novērojumu pētījumā pirms glikēmijas "glābšanas" terapijas.
^b $p < 0,001$, salīdzinot ar placebo.
^c Nav piemērojams.
^d Kanagliflozīns papildus insulīnam (kopā ar citām glikozes līmeni pazeminošām zālēm vai bez tām).
^e 100 mg kanagliflozīna deva, kas pakāpeniski palielināta līdz 300 mg.
^f $p < 0,01$, salīdzinot ar placebo.
^g 90,7% pētāmo personu kanagliflozīna grupā devu pakāpeniski palielināja līdz 300 mg.

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 (5. tabula). Lietojot kanagliflozīnu 100 mg divkāršajā terapijā kopā ar metformīnu, tika panākts līdzīgs HbA_{1c} vērtības samazinājums salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem, bet ar 300 mg tika panākti labāki ($p < 0,05$) HbA_{1c} 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_{1c} 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.

5. tabula. Efektivitātes rezultāti klīniskajiem pētījumiem, kas kontrolēti ar aktīvu līdzekli^a

Salīdzinājumā ar glimepirīdu divkāršajā terapijā kopā ar metformīnu (52 nedēļas)			
	Kanagliflozīns + metformīns		Glimepirīds (titrēts) + metformīns (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
HbA_{1c} (%)			
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 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/P ^c
Pacienti (%), kuriem tika sasniegta HbA_{1c} vērtība < 7 %	53,6	60,1	55,8
Ķermeņa masa			
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 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/P ^c

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

^a Ārstēt paredzētā populācija, izmantojot pēdējo novērojumu pētījumā pirms glikēmijas "glābšanas" terapijas.

^b p < 0,05.

^c Nav piemērojams.

^d p < 0,001.

Kanagliflozīns sākotnējā kombinētā terapijā ar metformīnu

Kanagliflozīns tika vērtēts kombinētā terapijā ar metformīnu, kas bija sākotnējā kombinētā terapija pacientiem ar 2. tipa diabētu, kuru nebija ietekmējusi diēta un fiziskās aktivitātes. 100 mg kanagliflozīna un 300 mg kanagliflozīna kombinācijā ar ilgstošas darbības metformīnu statistiski nozīmīgi vairāk samazināja HbA_{1c}, salīdzinot ar atbilstošu kanagliflozīna devu (100 mg un 300 mg) monoterapiju un ilgstošas darbības metformīna monoterapiju (6. tabula).

6. tabula. 26 nedēļas ilgā aktīvi kontrolētā kanagliflozīna sākotnējā kombinētā terapijā ar ilgstošas darbības metformīnu klīniskā pētījuma rezultāti*

Efektivitātes parametrs	Ilgstošas darbības metformīns (N = 237)	Kanagliflozīns 100 mg (N = 237)	Kanagliflozīns 300 mg (N = 238)	Kanagliflozīns 100 mg + ilgstošas darbības metformīns (N = 237)	Kanagliflozīns 300 mg + ilgstošas darbības metformīns (N = 237)
HbA_{1c} (%)					
Sākotnējā vērtība (vidēji)	8,81	8,78	8,77	8,83	8,90
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (korigētā vidējā vērtība)	-1,30	-1,37	-1,42	-1,77	-1,78
Atšķirība no 100 mg kanagliflozīna (korigētā vidējā vērtība) (95 % TI) [†]				-0,40 [‡] (-0,59; -0,21)	

Atšķirība no 300 mg kanagliflozīna (korigētā vidējā vērtība) (95 % TI) [†]					-0,36 [‡] (-0,56; -0,17)
Atšķirība no ilgstošas darbības metformīna (korigētā vidējā vērtība) (95% TI) [†]		-0,06 [‡] (-0,26; 0,13)	-0,11 [‡] (-0,31; 0,08)	-0,46 [‡] (-0,66; -0,27)	-0,48 [‡] (-0,67; -0,28)
Pacienti (%), kuriem tika sasniegta HbA_{1c} vērtība < 7 %	43	39	43	50 ^{§§}	57 ^{§§}
Ķermeņa masa					
Sākotnējā vērtība (vidēji) kg	92,1	90,3	93,0	88,3	91,5
Izmaiņas procentos salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (korigēta vidējā vērtība)	-2,1	-3,0	-3,9	-3,5	-4,2
Atšķirība no ilgstošas darbības metformīna (korigētā vidējā vērtība) (95% TI) [†]		-0,9 ^{§§} (-1,6; -0,2)	-1,8 [§] (-2,6; -1,1)	-1,4 [‡] (-2,1; -0,6)	-2,1 [‡] (-2,9; -1,4)

* Ārstēšanai paredzētā populācija

[†] Mazāko kvadrātu vidējā vērtība, kas koriģēta atbilstoši neatkarīgajiem mainīgajiem, ieskaitot sākotnējo vērtību un stratifikācijas faktoru

[‡] Koriģētais p = 0,001

[§] Koriģētais p < 0,01

^{§§} koriģētais p < 0,05

Īpašas pacientu grupas

Trīs pētījumos, ko veica īpašās pacientu grupās (gados vecāki pacienti, pacienti, kuriem aGFĀ bija no 30 ml/min/1,73 m² līdz 50 ml/min/1,73 m², 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_{1c} izmaiņas no pētījuma sākuma salīdzinājumā ar placebo, proti, attiecīgi -0,57 % un -0,70 %. (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem aGFĀ bija < 60 ml/min/1,73 m²

Apkopotā analizē par pacientiem (N = 721) ar sākotnējo aGFĀ vērtību no 45 ml/min/1,73 m² līdz 60 ml/min/1,73 m² tika konstatēts, ka kanagliflozīns nodrošināja klīniski nozīmīgu HbA_{1c} vērtības samazinājumu salīdzinājumā ar placebo, proti, tas bija -0,47 % ar kanagliflozīnu 100 mg un -0,52 % ar kanagliflozīnu 300 mg. Pacientiem ar sākotnējo aGFĀ vērtību no 45 ml/min/1,73 m² līdz

60 ml/min/1,73 m², 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 %.

Apkopotā analizē par pacientiem (N = 348) ar sākotnējo aGFĀ vērtību < 45 ml/min/1,73 m², konstatēts, ka kanagliflozīns nodrošināja mērenu HbA_{1c} samazināšanos salīdzinājumā ar placebo, proti, tā bija -0,23 % ar 100 mg kanagliflozīna un -0,39 % ar 300 mg kanagliflozīna.

Vairums pacientu ar sākotnējo aGFĀ vērtību < 60 ml/min/1,73 m² lietoja insulīnu un/vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu. Atbilstoši paredzamajam hipoglikēmijas pieaugumam, ja insulīnam un/vai sulfonilurīnvielas atvasinājumam pievieno ar hipoglikēmiju nesaisītas 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.

Asinsspiediens

Ar placebo kontrolētajos pētījumos ārstēšana ar 100 mg un 300 mg kanagliflozīna devām izraisīja vidējā sistoliskā asinsspiediena pazemināšanos par attiecīgi -3,9 mmHg un -5,3 mmHg, salīdzinot ar placebo (-0,1 mmHg) un nedaudz vājāku ietekmi uz diastolisko asinsspiedienu – pēc 100 mg un 300 mg kanagliflozīna devu lietošanas tas pazeminājās par attiecīgi -2,1 un -2,5 mmHg, salīdzinot ar placebo (-0,3 mmHg). Būtiskas sirds darbības ātruma pārmaiņas netika novērotas.

Pacienti, kuriem HbA_{1c} sākotnējais līmenis ir no > 10 līdz ≤ 12 %

Apakšpētījumā pacientiem, kuriem HbA_{1c} sākotnējais līmenis bija no > 10 līdz ≤ 12 %, kanagliflozīna monoterapija izraisīja HbA_{1c} sākotnējā līmeņa (placebo nepielāgotā) pazemināšanos par -2,13% un -2,56% attiecīgi kanagliflozīna 100 mg un 300 mg devām.

Ar sirds-asinsvadu sistēmu saistītie iznākumi programmā CANVAS

Kanagliflozīna ietekme uz sirds-asinsvadu sistēmas patoloģiju gadījumu sastopamību starp pieaugušiem 2. tipa cukura diabēta pacientiem ar diagnosticētu sirds-asinsvadu sistēmas (SAS) slimību vai tās risku (diviem vai vairākiem SAS riska faktoriem) tika vērtēta programmā CANVAS (notika pētījumos CANVAS un CANVAS-R iegūto apvienoto rezultātu analīze). Tie bija daudzcentru, starptautiski randomizēti, dubultmaskēti, paralēlo grupu pētījumi ar līdzīgiem iekļaušanas un izslēgšanas kritērijiem un līdzīgām pacientu populācijām. Programmā CANVAS tika salīdzināts būtisku ar sirds-asinsvadu sistēmu saistītu nevēlamu gadījumu (*Major Adverse Cardiovascular Event, MACE*) (definēti kā apvienotā iznākuma – kardiovaskulāras nāves, neletāla miokarda infarkta un neletāla insulta) risks pēc kanagliflozīna vai placebo lietošanas papildus diabēta un aterosklerotiskas sirds-asinsvadu sistēmas slimības standartterapijai.

Pētījumā CANVAS pacienti attiecībā 1:1:1 tika randomizēti 100 mg kanagliflozīna, 300 mg kanagliflozīna vai atbilstoša placebo saņemšanai. Pētījumā CANVAS-R pacienti attiecībā 1:1 tika randomizēti 100 mg lielu kanagliflozīna vai atbilstoša placebo saņemšanai, un pēc pētījuma 13. nedēļas, pamatojoties uz panesamību un vēlamu glikēmiju, bija atļauta pakāpeniska zāļu devas palielināšana līdz 300 mg. Bija atļauts saskaņā ar attiecīgo slimību ārstēšanas standartiem pielāgot vienlaikus lietoto pretdiabēta līdzekļu un aterosklerozes ārstēšanai izmantojamo zāļu devas.

Kopumā tika ārstēti 10 134 pacienti (4327 pacienti pētījumā CANVAS un 5807 pacienti pētījumā CANVAS-R, un kopumā 4344 pacienti tika randomizēti placebo un 5790 pacienti kanagliflozīna saņemšanai). Vidējais zāļu iedarbības ilgums bija 149 nedēļas (233 nedēļas pētījumā CANVAS un 94 nedēļas pētījumā CANVAS-R). Abos pētījumos tika iegūta informācija par 99,6 % pētāmo personu veselības stāvokli. Dalībnieku vidējais vecums bija 63 gadi, un 64 % dalībnieku bija vīrieši. 66 % pacientu anamnēzē bija diagnosticēta sirds-asinsvadu sistēmas slimība, 56 % pacientu anamnēzē bija koronāro asinsvadu slimība, 19 % pacientu anamnēzē bija smadzeņu asinsvadu slimība, 21 % pacientu anamnēzē bija perifēro asinsvadu slimība, un 14 % pacientu anamnēzē bija sirds mazspēja.

Vidējais HbA_{1c} sākotnējais līmenis bija 8,2 %, un vidējais diabēta ilgums bija 13,5 gadi.

Pacientiem pētījuma sākumā aGFĀ vajadzēja būt > 30 ml/min/1,73 m². Pētījuma sākumā normāla vai viegli traucēta nieru funkcija bija 80 % pacientu, un 20 % pacientu bija vidēji smagi nieru funkcijas traucējumi (vidējais aGFĀ bija 77 ml/min/1,73 m²). Pētījuma sākumā pacienti tika ārstēti ar vismaz vienu pretdiabēta līdzekli, arī metformīnu (77 %), insulīnu (50 %) vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu (43 %).

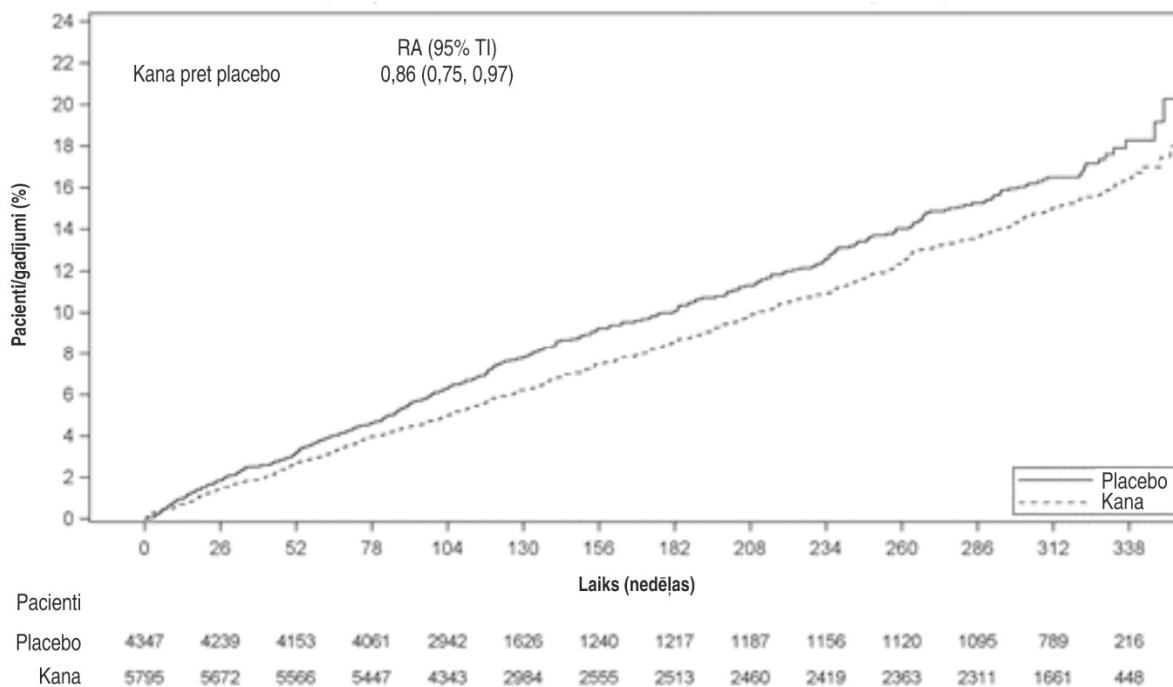
Programmā CANVAS primārais mērķa kritērijs bija laiks līdz pirmajam MACE gadījumam. Sekundārie mērķa kritēriji, pārbaudot secīgo apstākļu hipotēzi, bija jebkura iemesla izraisīta nāve un kardiovaskulāra nāve.

Starp apvienoto kanagliflozīna grupu pacientiem (saskaņā ar apvienotajiem analīžu rezultātiem par 100 mg kanagliflozīna un 300 mg kanagliflozīna devu lietošanu un kanagliflozīna devu pakāpenisku

palielināšanu no 100 mg līdz 300 mg) bija mazāka MACE sastopamība nekā starp placebo saņēmējiem – 2,69 gadījumi salīdzinot ar 3,15 gadījumiem 100 pacientgados (saskaņā ar apvienotajiem analīžu rezultātiem RA = 0,86; 95 % TI 0,75; 0,97).

Pamatojoties uz tālāk redzamo Kaplana-Meijera diagrammu, kas raksturo laiku līdz pirmajam MACE gadījumam, kanagliflozīna grupā MACE sastopamības samazināšanās tika novērota jau 26. nedēļā un bija mazāka visā atlikušajā pētījuma laikā (skatīt 1. attēlu).

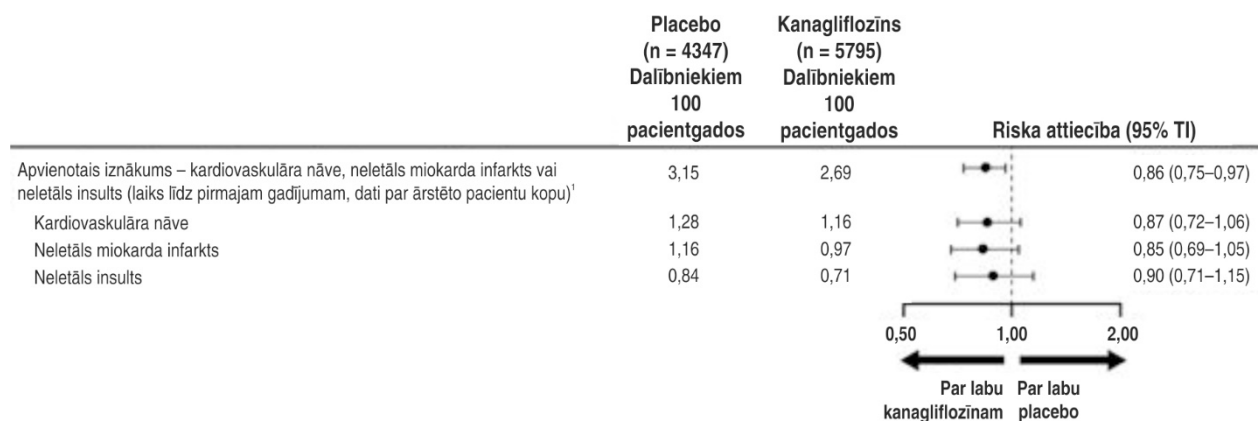
1. attēls. Laiks līdz pirmajam MACE gadījumam



2011 pacientiem aGFĀ bija no 30 līdz < 60 ml/min/1,73 m². Novērotā MACE sastopamība no 30 līdz < 60 ml/min/1,73 m², no 30 līdz < 45 ml/min/1,73 m² un no 45 līdz < 60 ml/min/1,73 m² apakšgrupās neatšķīrās no sastopamības kopējā populācijā.

Kā redzams 2. attēlā, katrs MACE komponents pozitīvi ietekmēja kopējo rezultātu. Par 100 un 300 mg lielo kanagliflozīna devu lietošanu iegūtie rezultāti atbilda kombinēto devu grupās iegūtajiem rezultātiem.

2. attēls. Zāļu ietekme uz primāro apvienoto mērķa kritēriju un tā komponentiem



¹ p vērtība attiecībā uz divpusējo pārākumu – 0,0158.

Jebkura iemesla izraisīta nāve programmā CANVAS

Apvienotajā kanagliflozīna grupā jebkura iemesla izraisītas nāves RA salīdzinājumā ar placebo bija 0,87 (95 % TI 0,74; 1,01).

Sirds mazspēja, kuras dēļ programmā CANVAS bija nepieciešama stacionēšana

Salīdzinājumā ar placebo kanagliflozīns samazināja tādas sirds mazspējas risku, kuras dēļ nepieciešama stacionēšana (RA = 0,67; 95 % TI 0,52; 0,87).

Ar nierēm saistītie mērķa kritēriji programmā CANVAS

Līdz pirmajam apstiprinātajam nefropātijas gadījumam (seruma kreatinīna līmeņa divkārtša palielināšanās, nieru aizstājterapijas nepieciešamība un nieru traucējumu izraisīta nāve) RA bija 0,53 (95% TI: 0,33; 0,84) kanagliflozīna grupā (0,15 gadījumi 100 pacientgados), salīdzinot ar placebo (0,28 gadījumi 100 pacientgados). Turklāt kanagliflozīns samazināja albuminūrijas progresēšanu par 25,8%, salīdzinot ar placebo (29,2%) (RA: 0,73; 95% TI: 0,67; 0,79), pacientiem, kam sākumā bija normo- vai mikroalbuminūrija.

Nieru patoloģiju iznākumi pētījumā CREDENCE

Pētījumā “Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation Trial” (CREDENCE) tika vērtēta 100 mg kanagliflozīna devu ietekme uz nieru patoloģiju sastopamību pieaugušiem 2. tipa cukura diabēta slimniekiem ar diabētisku nieru slimību (DNS) un aprēķināto glomerulārās filtrācijas ātrumu (aGFĀ) $30 < 90$ ml/min/1,73 m² un albuminūriju (> 300 – 5000 mg/g kreatinīna). Tas bija starptautisks randomizēts dubultmaskēts ar placebo kontrolēts daudzcentru pētījums ar paralēlām grupām, kura laikā tika vērtēti gadījumi. Pētījumā CREDENCE tika vērtēts risks, ka radīsies DNS, kas definēta kā apvienotais iznākums, kura komponenti ir nieru slimība terminālā stadijā, serumā esošā kreatinīna līmeņa dubultošanās un renāla vai kardiovaskulāra nāve, salīdzinot 100 mg kanagliflozīna devu vai placebo lietošanu papildus DNS ārstēšanas standartlīdzekļiem, arī angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem (AKEi) vai angiotensīna receptoru blokatoriem (ARB). 300 mg kanagliflozīna devu lietošana šajā pētījumā netika vērtēta.

Pētījumā CREDENCE pacienti attiecībā 1:1 tika randomizēti iedalīti 100 mg kanagliflozīna devu vai placebo lietošanai un stratificēti pēc atlases laikā novērotā aGFĀ – $30 < 45$, $45 < 60$ un $60 < 90$ ml/min/1,73 m². Pacientu ārstēšana ar 100 mg kanagliflozīna devām tika turpināta līdz dialīzes uzsākšanai vai nieru transplantācijai.

Pavisam tika ārstēti 4397 pacienti, un ārstēšanas vidējais ilgums bija 115 nedēļas. Dalībnieku vidējais vecums bija 63 gadi, un 66 % dalībnieku bija vīrieši.

Vidējais sākotnējais HbA_{1c} līmenis bija 8,3 %, un sākotnējā urīnā esošo albumīnu un kreatinīna attiecības mediāna bija 927 mg/g. Pētījuma sākumā visbiežāk lietotie prethiperlikēmijas līdzekļi (PHL) bija insulīns (65,5 %), biguanīdi (57,8 %) un sulfonilurīnvielas atvasinājumi (28,8 %). Randomizēšanas laikā gandrīz visi pacieni (99,9 %) lietoja AKEi vai ARB. Pētījuma sākumā aptuveni 92 % pacientu lietoja zāles pret sirds-asinsvadu sistēmas slimībām (neskaitot AKEi vai ARB), aptuveni 60 % pacientu lietoja prettrombozes līdzekļus (tostarp acetilsalicilskābi), un 69 % pacientu lietoja statīnus.

Pētījuma sākumā pacientu vidējais aGFĀ bija 56,2 ml/min/1,73 m², un aptuveni 60 % populācijas sākotnējais aGFĀ bija < 60 ml/min/1,73 m². 50,4 % pacientu anamnēzē bija KV slimība, un 14,8 % pacientu anamnēzē bija sirds mazspēja.

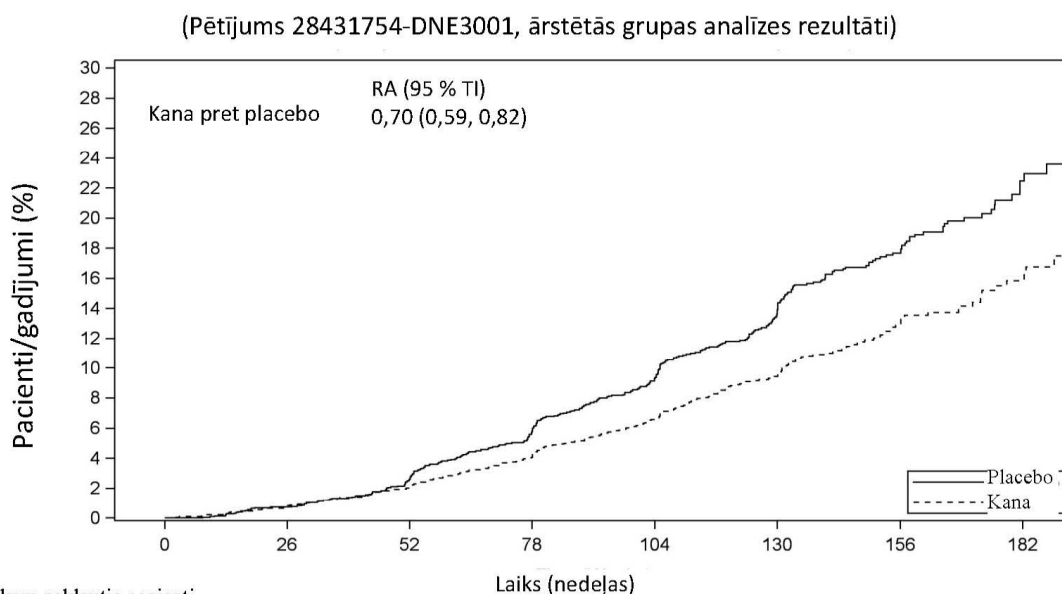
Pētījumā CREDENCE primārais apvienotais mērķa kritērijs bija laiks līdz pirmajam NSTS gadījumam (definēts kā aGFĀ < 15 ml/min/1,73 m², pastāvīgas dialīzes uzsākšana vai nieres transplantācija), serumā esošā kreatinīna līmeņa dubultošanās brīdim un renālai vai KV nāvei.

100 mg kanagliflozīna devu lietošana būtiski samazināja risku, ka pirmoreiz tiks sasniegts primārais apvienotais ar NSTS saistītais mērķa kritērijs – serumā esošā kreatinīna līmeņa dubultošanās un renāla vai KV nāve ($p < 0,0001$, RA = 0,70; 95 % TI: 0,57–0,84) (skatīt 4. attēlu). Ārstēšanas efektivitāte visās apakšgrupās bija līdzīga, arī visās trijās pēc aGFĀ definētajās apakšgrupās, un nebija atkarīga no pacientu KV slimības anamnēzes.

Pamatojoties uz tālāk redzamo Kaplana-Meijera diagrammu par laiku līdz brīdim, kad pirmoreiz sasniegts primārais apvienotais mērķa kritērijs, 100 mg lielu kanagliflozīna devu lietošanas efektivitāte bija acīmredzama, sākot ar 52. nedēļu, un saglabājās līdz pētījuma beigām (skatīt 3. attēlu).

Kā redzams 4. attēlā, 100 mg kanagliflozīna devu lietošana būtiski samazināja ar kardiovaskulāro sistēmu saistīto sekundāro mērķa iznākumu risku.

3. attēls. CREDENCE: Laiks līdz brīdim, kad pirmoreiz sasniegts primārais apvienotais mērķa kritērijs



Riskam pakļautie pacienti

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

* 95 % ATI (atkārtotais ticamības intervāls) attiecībā uz primāro vērtēšanas kritēriju ar koriģēti 1. tipa kļūdu, kas kontrolēta divpusējā nozīmības līmenī 0,05.

4. attēls. Terapijas veida ietekme uz primāro apvienoto vērtēšanas kritēriju, tā komponentiem un sekundārajiem mērķa kritērijiem

Kritērijs	Placebo		Kanagliflozīns		Riska attiecība (95% TI)	P vērtība
	n/N (%)	Gadījumu sastopamība 100 pacientgados	n/N (%)	Gadījumu sastopamība 100 pacientgados		
Primārais apvienotais kritērijs	340/2199 (15,5)	6,12	245/2202 (11,1)	4,32	0,70 (0,57, 0,84)*	<0,0001
NSTS	165/2199 (7,5)	2,94	116/2202 (5,3)	2,04	0,68 (0,54, 0,86)	0,0015
Serumā esošā kreatinīna līmeņa dubultošanās	188/2199 (8,5)	3,38	118/2202 (5,4)	2,07	0,60 (0,48, 0,76)	<0,0001
Nieru traucējumu izraisīta nāve	5/2199 (0,2)	0,09	2/2202 (0,1)	0,03	–	–
KV nāve†	140/2199 (6,4)	2,44	110/2202 (5,0)	1,90	0,78 (0,61, 1,00)	NN
KV nāve un HHF kopā	253/2199 (11,5)	4,54	179/2202 (8,1)	3,15	0,69 (0,57, 0,83)	0,0001
KV nāve, neletāls MI un neletāls insults	269/2199 (12,2)	4,87	217/2202 (9,9)	3,87	0,80 (0,67, 0,95)	0,0121
HHF	141/2199 (6,4)	2,53	89/2202 (4,0)	1,57	0,61 (0,47, 0,80)	0,0003
Serumā esošā kreatinīna līmeņa dubultošanās, NSTS un renāla nāve kopā	224/2199 (10,2)	4,04	153/2202 (6,9)	2,70	0,66 (0,53, 0,81)	<0,0001
KV nāve†	140/2199 (6,4)	2,44	110/2202 (5,0)	1,90	0,78 (0,61, 1,00)	NN
Jebkura iemesla izraisīta nāve	201/2199 (9,1)	3,50	168/2202 (7,6)	2,90	0,83 (0,68, 1,02)	NN
KV nāve, neletāls MI, neletāls insults un HHF kopā, un stacionēšana nestabilas stenokardijas dēļ	361/2199 (16,4)	6,69	273/2202 (12,4)	4,94	0,74 (0,63, 0,86)	NN

0,25 0,50 1,00 2,00 4,00

← Par labu kanagliflozīnam Par labu placebo →

TI – ticamības intervāls; NSTS – nieru slimība terminālā stadijā; KV – kardiovaskulārs; NN – nenozīmīgi; HHF (*hospitalization for heart failure*) – stacionēšana sirds mazspējas dēļ; MI – miokarda infarkts.

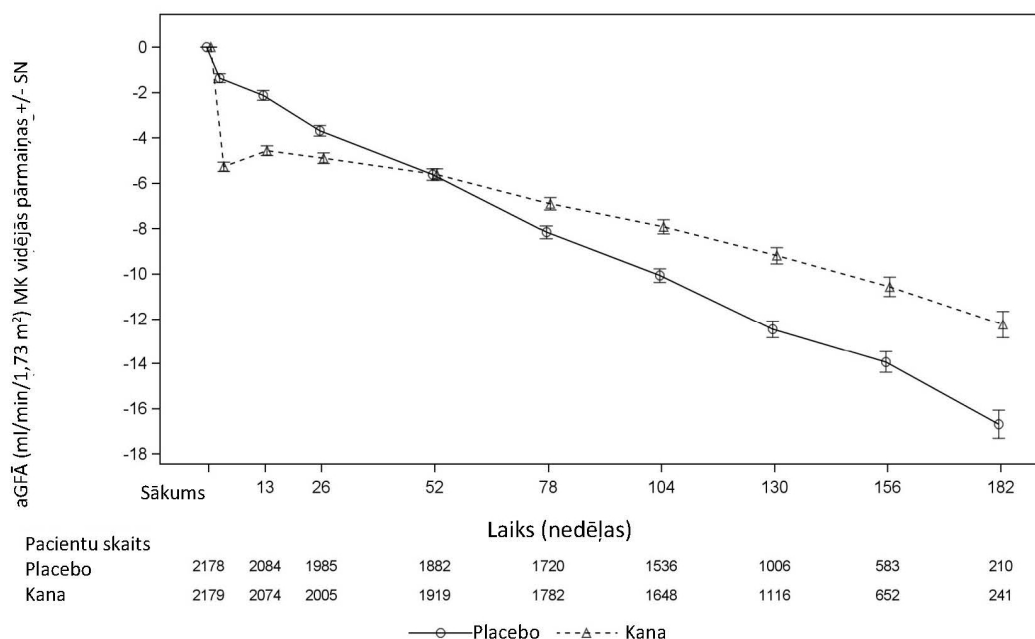
* 95 % ATI (atkārtotais ticamības intervāls) attiecībā uz primāro vērtēšanas kritēriju ar koriģēti 1. tipa kļūdu, kas kontrolēta divpusējā nozīmības līmenī 0,05.

Primārā un sekundārā efektivitātes vērtēšanas kritērija pārbaudes tika veiktas divpusējā alfa līmenī attiecīgi 0,022 un 0,038.

† KV nāve norādīta gan kā primārā apvienotā mērķa kritērija komponents, gan kā sekundārais vērtēšanas kritērijs formālās hipotēzes pārbaudei.

Kā redzams 5. attēlā, placebo saņēmēju pacientiem aGFĀ ar laiku progresējoši un lineāri samazinās, turpretim kanagliflozīna grupā 3. nedēļā ir novērota aGFĀ akūta samazināšanās, kam ar laiku seko lēnāka samazināšanās, un pēc 52. nedēļas aGFĀ raksturojošo MK vidējā samazināšanās kanagliflozīna grupā bija mazāk izteikta nekā placebo grupā. Terapijas efektivitāte saglabājās līdz ārstēšanas pārtraukšanai.

5. attēls. aGFĀ raksturojošo MK vidējās pārmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli



Pētījumā CREDENCE 100 mg kanagliflozīna devu lietotāju grupā ar nierēm saistīto nevēlamo blakusparādību sastopamība bija mazāka nekā placebo grupā (attiecīgi 5,71 un 7,91 gadījums 100 pacientgados).

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_{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 \pm standartnovirze) 100 mg un 300 mg devai bija attiecīgi $10,6 \pm 2,13$ stundas un $13,1 \pm 3,28$ stundas. Līdzsvara koncentrācija 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 koncentrācijā pēc vienreizējas intravenozas infūzijas veseliem indivīdiem bija 83,5 litri, kas liecina par plašu izkļedi 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 [^{14}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

Nieru darbības traucējumi

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 NSTS, 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 NSTS tas bija līdzīgs kā veseliem indivīdiem.

Hemodialīzes ceļā tika izvadīts niecīgs kanagliflozīna daudzums.

Aknu darbības traucējumi

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_{∞} 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).

Pediatriskā populācija

Kanagliflozīna farmakokinētika un farmakodinamika ir vērtēta pediatriskā 1. fāzes pētījumā ar \geq 10 līdz < 18 gadus veciem bērniem un pusaudžiem, kam bija 2. tipa cukura diabēts. Novērotās farmakokinētiskās un farmakodinamiskās atbildes reakcijas bija līdzīgas tām, kas novērotas pieaugušajiem.

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, pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, 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 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

Laktoze
Mikrokristāliskā celuloze
Hidroksipropilceluloze
Kroskarmelozes nātrijs sāls
Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Invokana 100 mg apvalkotās tabletes

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

Invokana 300 mg apvalkotās tabletes

Poli(vinilspirts)
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols 3350
Talks

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Polivinilhlorīda/alumīnija (PVH/Al) perforēts dozējamo vienību 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

Neizlietotās zāles vai citi izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Invokana 100 mg apvalkotās tabletes

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

Invokana 300 mg apvalkotās tabletes

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2013. gada 15. novembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 26. jūlijs

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 (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti 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 atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts 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.

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 tablete satur kanagliflozīna hemihidrātu, kura daudzums atbilst 100 mg kanagliflozīna.

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Laktoze.

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

invokana 100 mg
invokana 300 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

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*

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 "asins glikozes līmeni pazeminošām zālēm".

Invokana tiek lietota:

- lai ārstētu pieaugušos ar 2. tipa cukura diabētu.

Šīs zāles darbojas, palielinot no organisma ar urīnu izvadītā cukura daudzumu. Tas samazina cukura daudzumu asinīs un var palīdzēt nepieļaut sirds slimību pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu (2TCD). Tas arī palīdz palēnināt nieru funkcijas pasliktināšanos pacientiem ar 2TCD, bet mehānisms ir cits, nekā glikozes līmeņa asinīs pazemināšanai.

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 Invokana lietošanas un tās laikā konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ko Jūs varat darīt, lai novērstu šķidruma zudumu (šķidruma zuduma pazīmes skatīt 4. punktā);
- ja Jums ir 1. tipa cukura diabēts, jo Invokana nedrīkst lietot šī stāvokļa ārstēšanai;
- ja Jums ir 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, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai dodieties uz tuvāko slimnīcu. Šie simptomi var norādīt uz diabētisku ketoacidozi – retu, bet smagu, dažkārt dzīvību apdraudošu cukura diabēta izraisītu patoloģiju, kam raksturīgs 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 Jums ir daļēji amputēta kāja;
- svarīgi regulāri pārbaudīt pēdas un ievērot visus ieteikumus par pēdu aprūpi un atbilstošu šķidruma uzņemšanu, ko sniedzis Jūsu veselības aprūpes speciālists. Jums nekavējoties jāvērsas pie ārsta, ja pamanāt jebkādas brūces vai ādas krāsas pārmaiņas, vai ja Jūsu pēda kļūst jutīga vai sāp. Daži pētījumi liecina, ka kanagliflozīna lietošana var palielināt kājas amputācijas (galvenokārt kājas pirkstu un pēdas vidusdaļas amputācijas) risku;
- ja Jums rodas tādi simptomi kā ārējo dzimumorgānu vai apvidus starp ārējiem dzimumorgāniem un anālo atveri sāpes, jutīgums, apsārtums vai pietūkums kopā ar drudzi vai vispārēji sliktu pašsajūtu, nekavējoties konsultējieties ar ārstu. Šie simptomi var liecināt par retu, bet nopietnu vai pat dzīvībai bīstamu infekciju, ko sauc par starpenes nekrotizējošo fasciītu jeb Furnjē gangrēnu un kuras gadījumā tiek bojāti zemādas audi. Furnjē gangrēna jāārstē nekavējoties;
- ja Jums ir dzimumorgānu sēnīšu infekcija, kas izpaužas ar kairinājumu, niezi, neparastiem izdalījumiem vai smaku;
- ja Jums ir nopietna nieru vai urīnceļu infekcija kopā ar drudzi. Ārsts Jums var lūgt līdz atlabšanai pārtraukt lietot 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 šķidruma 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 šķidruma zudumu, ir norādītas 4. punktā;
- asinszāles preparātus (augu izcelsmes zāles depresijas ārstēšanai);
- karbamazepīnu, fenitoīnu vai fenobarbitālu (zāles, ko lieto krampju lēkmju kontrolēšanai);
- litiju (zāles, ko lieto bipolāro traucējumu ārstēšanai);
- 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 pārtraukt 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 nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Invokana satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

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 ūdeni.
- 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 vai dodieties uz tuvāko slimnīcu.

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 konsultējieties ar ārstu vai dodieties uz tuvāko slimnīcu, ja pamanāt jebkuru no šādām būtiskām blakusparādībām:

Smaga alerģiska reakcija (reti, var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem).

Iespējamās smagas alerģiskas reakcijas pazīmes var ietvert:

- sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles tūska, kas var izraisīt apgrūtinātu elpošanu vai rīšanu.

Diabētiska ketoacidoze (reti, var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem).

Diabētiskās ketoacidozes pazīmes (skatīt arī 2. punktu) 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;
- saldi smaržojoša elpa, salda vai metāliska garša mutē vai urīna vai sviedru smakas pārmaiņas.

Šīs parādības ir iespējamās neatkarīgi no glikozes līmeņa asinīs. Pasliktinoties nieru darbībai, biežāk var rasties diabētiska ketoacidoze. Ārsts var nolemt uz laiku vai pilnībā pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar Invokana.

Dehidratācija (retāk, var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- pārāk liels šķidruma zudums no organisma (dehidratācija). Tā biežāk rodas gados vecākiem pacientiem (75 gadus veciem un vecākiem), pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un pacientiem, kuri lieto diurētiskos (urīndzenošos) līdzekļus.
Iespējamās dehidratācijas pazīmes ir šādas:
 - viegla vai izteiktāka reiboņa sajūta;
 - samaņas zudums (ģībonis) vai reiboņa vai samaņas zuduma sajūta piecēloties;
 - ļoti sausa vai lipīga mute, ļoti stipras slāpes;
 - izteikts vājums vai nogurums;
 - neliels urīna daudzums vai urīna neizdalīšanās;
 - paātrināta sirdsdarbība.

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

Hipoglikēmija (ļoti bieži, var skart 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 vai trauksme vai apjukums.

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

Urīnceļu infekcijas (bieži, var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Šeit ir uzskaitītas dažas nopietnas urīnceļu infekcijas pazīmes:
 - drudzis un/vai drebuļi;
 - dedzinoša sajūta urinējot;
 - sāpes mugurā vai sānos.

Lai arī tā notiek retāk, bet, ja redzat asinis urīnā, nekavējoties izstāstiet ārstam.

Citas blakusparādības:

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

- maksts sēnīšu infekcija.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- izsitumi vai apsārtums uz dzimumlocekļa vai priekšādiņas (rauga sēnīšu infekcija);
- 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 skart līdz 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 (paaugstināts kreatinīna vai urīnvielas līmenis) vai paaugstināts kālija līmenis;
- asins izmeklējumos var novērot paaugstinātu fosfātu līmeni asinīs;
- kaulu lūzums;
- nieru mazspēja (galvenokārt kā sekas pārāk lielumam šķidrums zudumam no Jūsu organisma);
- apakšējās ekstremitātes amputācija (galvenokārt kājas pirkstu), īpaši ja Jums ir augsts sirds slimības risks;
- fimoze – grūtības atvilkt dzimumlocekļa priekšādiņu;
- ādas reakcijas pēc saules starojuma iedarbības.

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- starpenes nekrotizējošs fasciīts jeb Furnjē gangrēna, nopietna ārējo dzimumorgānu vai apvidus starp ārējiem dzimumorgāniem un anālo atveri mīksto audu infekcija.

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 kanagliflozīna hemihidrātu, kura daudzums atbilst 100 mg vai 300 mg kanagliflozīna.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - tabletes kodols: laktoze (skatīt 2. punktu "Invokana satur laktozi"), mikrokristāliskā celuloze, hidroksipropilceluloze, kroskarmelozes nātrija sāls un magnija stearāts;
 - apvalks: polivinilspirts, titāna dioksīds (E171), makrogols 3350 un talks. 100 mg tablete satur arī dzelteno 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 perforētos dozējamu vienību blisteros. 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:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6333

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Laboratorios Menarini, S.A.
Tel: +34 93 462 88 00
info@menarini.es

France

MENARINI France
Tél: +33 (0)1 45 60 77 20
im@menarini.fr

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

A. Menarini Pharmaceuticals Ireland Ltd
Tel: +353 1 284 6744
medinfo@menarini.ie

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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

Citi informācijas avoti

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