

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Фармация комитеті төрағасының
2018 жылғы “15” маусым
№ N015564; N015565
бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық**

Инвокана®

▼ Осы дәрілік зат қосымша бақылау құралы болып табылады. Бұл қауіпсіздік жөніндегі жаңа ақпаратты жылдам анықтауға мүмкіндік береді. Дәрігерлердің препарат туындататын кез келген жағымсыз реакциялар туралы хабарлауын өтінеміз.

Саудалық атауы

Инвокана®

Халықаралық патенттелмеген атауы

Канаглифлозин

Дәрілік түрі

Үлбірлі қабықпен қапталған 100 мг және 300 мг таблеткалар

Құрамы

Үлбірлі қабықпен қапталған 100 мг 1 таблетканың құрамында:

Белсенді зат:

100 мг канаглифлозинге баламалы 102 мг канаглифлозин гемигидраты.

Қосымша заттар (ядро): микрокристалды целлюлоза, сусыз лактоза, натрий кроскармеллозасы, гидроксипропилцеллюлоза, магний стеараты.

Қосымша заттар (қабық): Opadry II 85F92209 сары: поливинил спирті, ішінара гидролизденген, титанның қостотығы (E171), макрогол/полиэтиленгликоль 3350, тальк, темірдің сары тотығы (E172).

Үлбірлі қабықпен қапталған 300 мг 1 таблетканың құрамында:

300 мг канаглифлозинге баламалы 306 мг канаглифлозин гемигидраты.

Қосымша заттар (ядро): микрокристалды целлюлоза, сусыз лактоза, натрий кроскармеллозасы, гидроксипропилцеллюлоза, магний стеараты.

Қосымша заттар (қабық): Opadry II 85F18422 ақ: поливинил спирті, ішінара гидролизденген, титанның қостотығы (E171), макрогол/полиэтиленгликоль 3350, тальк.

Сипаттамасы

100 мг доза үшін: капсула пішінді, бір жағында «CFZ» және екінші жағында «100» өрнегі бар, сары түсті үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

300 мг доза үшін: капсула пішінді, бір жағында «CFZ» және екінші жағында «300» таңбасы бар, ақтан ақ дерлік түске дейінгі үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

Фармакотерапиялық тобы

Ас қорыту жолы және зат алмасу. Қант диабетін емдеуге арналған дәрілер. Ішу арқылы қабылданатын қант төмендететін препараттар. Натрий тежегіші – 2 типті глюкоза тасымалдаушысына тәуелді. Канаглифлозин.

АТХ коды А10ВК02

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Дені сау адамдарда канаглифлозин фармакокинетикасы 2 типті қант диабеті бар пациенттердегі канаглифлозин фармакокинетикасымен ұқсас. Бір рет ішке 100 мг және 300 мг қабылдағаннан кейін канаглифлозин тез сіңеді, қан плазмасындағы ең жоғары концентрациясына (медианалық мәні T_{max}) препарат дозасын енгізуден кейін 1-2 сағаттан соң жетеді. Канаглифлозиннің плазмадағы ең жоғары концентрациялары C_{max} және АUC 50 мг-ден 300 мг дейінгі дозалар қолданылғанда дозаға пропорционал жоғарылаған. Болжанатын соңғы жартылай шығарылу кезеңі ($t_{1/2}$) (\pm стандартты ауытқу ретінде белгіленген) 100 мг және 300 мг дозаларын қолданғанда, тиісінше, 10.6 ± 2.13 сағат және 13.1 ± 3.28 сағат құрады. Тепе-тең концентрациясына тәулігіне бір рет 100-300 мг дозада канаглифлозинмен ем басталған соң 4-5 күн өткенде жеткен.

Канаглифлозин фармакокинетикасы уақытқа тәуелденбейді. Препараттың плазмада жиналуы көп рет қабылдаудан кейін 36% жетеді.

Сіңуі

Канаглифлозиннің орташа абсолютті биожетімділігі шамамен 65% құрайды. Май мөлшері жоғары ас ішу канаглифлозин фармакокинетикасына әсер етпеген, сондықтан канаглифлозинді тамақпен де, онсыз да қабылдауға болады. Алайда, глюкозаның ішекте баяу сіңуі салдарынан канаглифлозиннің постпрандиальді гликемияның ауытқуын төмендету қабілетін ескерумен, канаглифлозинді алғашқы ас ішу алдында қабылдау ұсынылады.

Таралуы

Дені сау тұлғаларда бір реттік вена ішіне инфузиядан кейін тепе-тең жағдайда канаглифлозиннің орташа ең жоғары концентрациясы 83.5 л құрады, бұл тіндерде кеңінен таралатынын айғақтайды. Канаглифлозин едәуір дәрежеде плазма ақуыздарымен (99%), негізінен альбуминмен байланысады. Ақуыздармен байланысуы плазмадағы канаглифлозин концентрациясына байланысты емес. Плазма ақуыздарымен байланысуы

бүйрек және бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттерде елеулі өзгермейді.

Метаболизмi

Канаглифлозиннің метаболизмдік шығарылуының негізгі жолы, ең алдымен, UGT1A9 және UGT2B4 арқылы белсенді емес екі О-глюкуронидті метаболиттерге дейін жүзеге асырылатын О-глюкурондану болып табылады. CYP3A4 арқылы жүзеге асатын канаглифлозин метаболизмі (тотығу метаболизмі) адамда мардымсыз (шамамен 7%).

In vitro зерттеулерінде канаглифлозин Р450 цитохромы жүйесінің CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 немесе CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ферменттерін тежемеген және емдік концентрацияларынан асып кететін мәндерде CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 индукцияламаған. CYP3A4 концентрациясына *in vivo* клиникалық мәнді әсері байқалмаған.

Шығарылуы

Канаглифлозинді [¹⁴C] бір рет ішу арқылы қолданудан кейін қабылданған радиобелсенді дозадан, тиісінше, 41.5%, 7.0% және 3.2% канаглифлозин, гидроксилденген метаболит және О-глюкуронидті метаболит түрінде нәжіспен бөлінді. Канаглифлозиннің ішек-бауырлық рециркуляциясы елеусіз болды.

Қабылданған радиобелсенді дозаның 33% шамасы, ең алдымен, О-глюкуронидті метаболиттер (30.5%) түрінде несеппен шығарылды. Қабылданған дозаның 1%-дан азы өзгермеген канаглифлозин түрінде несеппен шығарылды. Канаглифлозиннің бүйректік клиренсі оны 100 мг және 300 мг дозаларда қолданғанда 1.30 мл/минуттан 1.55 мл/минутқа дейінгі диапазонда болды.

Канаглифлозин – клиренсі төмен зат, осы орайда орташа жүйелі клиренсі вена ішіне енгізуден кейін 192 мл/минутқа жуық құрайды.

Пациенттердің ерекше топтары

Бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттер

Канаглифлозиннің C_{max} мәні бүйрек функциясының бұзылуы жеңіл, орташа және ауыр дәрежедегі пациенттердің 13%, 29% және 29%-да орташа артты, бұл гемодиализде жүрген пациенттерде байқалмаған. Дені сау тұлғалармен салыстырғанда, бүйрек функциясының бұзылуы жеңіл, орташа және ауыр дәрежедегі пациенттерде плазмадағы канаглифлозин AUC мәні шамамен, тиісінше, 17%, 63% және 50% жоғары болды, бірақ терминальді бүйрек жеткіліксіздігі (ТБЖ) бар тұлғалар мен дені сау еріктілерде ұқсас болды.

Канаглифлозин гемодиализ кезінде болымсыз дәрежеде шығарылды.

Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттер

Канаглифлозинді 300 мг дозада бір рет қолданудан кейін, бауыр функциясы қалыпты тұлғалармен салыстырғанда, канаглифлозиннің геометриялық орташа C_{max} және AUC_{∞} қатынастары Чайлд-Пью бойынша А класты бауыр функциясының бұзылуы (бауыр функциясының бұзылуы жеңіл дәрежедегі) бар тұлғаларда, тиісінше, 107% және 110% және Чайлд-Пью шкаласы бойынша В класты бауыр функциясының бұзылуы (бауыр

функциясының бұзылуы орташа дәрежедегі) бар тұлғаларда, тиісінше, 96% және 111% құраған.

Бұл айырмашылықтар клиникалық мәнді болып саналмайды.

Бауыр функциясының бұзылуы ауыр (Чайлд-Пью шкаласы бойынша С класы) пациенттерде препаратты қолданудың клиникалық тәжірибесі жоқ.

Егде жастағы пациенттер (≥ 65 жас)

Қауымдық фармакокинетикалық талдау нәтижесі бойынша жас шамасы канаглифлозин фармакокинетикасына клиникалық мәнді әсер көрсетпеген.

Балалар

2 типті қант диабеті бар 10-нан 18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдердегі канаглифлозин фармакокинетикасы мен фармакодинамикасын сипаттайтын зерттеулер жүргізілген. Бақыланған фармакокинетикалық және фармакодинамикалық жауаптар ересек пациенттердегі осындаймен сәйкес келеді.

Пациенттердің басқа топтары

Фармакогенетикасы

Генетикалық тұрғыда UGT1A9 да, UGT2B4 те полиморфты. Клиникалық зерттеулер деректерінің жиынтық талдауында UGT1A9* 1/*3 генін тасымалдаушыларда канаглифлозин AUC 26% ұлғаюы байқалды, ал UGT2B4*2/*2 генін тасымалдаушыларда бұл ұлғаю 18% құрады. Канаглифлозин концентрациясының осылай ұлғаюы клиникалық мәнді болады деп жорамалданбайды. Гомозиготалы тасымалдаушылық ықпалының (UGT1A9*3/*3, жиілігі $< 0,1\%$) аса маңызды болуы ықтимал, бірақ ол зерттелмеген.

Жынысын, нәсілін/этникалық тегін немесе дене салмағы индекcін ескерумен дозаны түзету қажет емес. Бұл сипаттамалар, қауымдық фармакокинетикалық талдау нәтижелеріне сай, канаглифлозин фармакокинетикасына клиникалық мәнді әсер етпеген.

Фармакодинамикасы

Әсер ету механизмі

Проксимальді бүйрек өзекшелерінде экспрессияланатын натрий-глюкозалық 2 типті котранспортері (SGLT2) өзекше саңылауынан сүзіліп шығатын глюкозаның қайта сіңірілуінің үлкен үлесіне жауап береді. Диабетке шалдыққан пациенттерде глюкозаның бүйректе жоғары қайта сіңірілуі көріністелген, оны қандағы глюкоза концентрациясының тұрақты артуымен түсіндіруге болады.

Канаглифлозин – SGLT2 тежегіші. SGLT2 тежелісі нәтижесінде, канаглифлозин сүзілген глюкозаның қайта сіңірілуін азайтады және глюкоза үшін бүйрек шегін (RT_G) төмендетеді, соның нәтижесінде 2 типті қант диабеті бар пациенттерде глюкозаның несеппен бөлінуі (ГНБ) көбейеді, осы инсулинге тәуелді механизм бойынша әсер етуіне орай, плазмадағы глюкозаның жоғары концентрациялары төмендейді. SGLT2 тежелісінде ГНБ артуы осмостық диурезге де әкеледі, бұл орайда несеп айдау әсері систолалық артериялық қысымның төмендеуін туындатады; 2 типті қант диабеті бар пациенттердегі зерттеулерде көріністелгендей, ГНБ

артуы калория жоғалтуға әкеледі, ал нәтижесінде дене салмағы төмендейді.

Плазмадағы глюкоза концентрацияларын тікелей төмендетумен ГНШ көбейтуге бағытталған канаглифлозин әсері инсулинге тәуелсіз болып табылады. Канаглифлозин қолданылған клиникалық зерттеулерде бета-жасушалар (НОМА бета-жасушалар) функциясының гомеостазын бағалау үлгісінің жақсаруы және тағамға төзімділік тестісі орындалғанда бета-жасушалармен инсулин секрециясының аралас стимуляцияға жауабының жақсаруы байқалды.

Күніне бір рет тамақтануға дейін 300 мг дозада канаглифлозин қолдану, күніне бір рет 100 мг дозаны қолданумен салыстырғанда, глюкоза деңгейінің постпрандиальді ауытқуларының барынша елеулі төмендеуіне әкелді. 300 мг дозадағы канаглифлозиннің осындай әсері ара-тұра дәрілік заттың (канаглифлозин SGLT1 транспортерінің әлсіз тежегіші болып табылады) сіңуіне дейін ішек саңылауында канаглифлозиннің транзиторлы жоғары концентрацияларынан болатын ішектегі (SGLT1 ішектегі глюкозаның маңызды транспортері) желелісімен жүзеге асуы мүмкін. Зерттеулерде канаглифлозин қолдану кезіндегі глюкоза мальабсорбциясы көріністелмеген.

Фармакодинамикалық әсерлері

2 типті диабетке шалдыққан пациенттерде канаглифлозинді ішу арқылы бір рет немесе көп рет қолданудан кейін RT_G дозаға тәуелді төмендеуі және ГНБ артуы байқалды. 1 фаза зерттеулеріне қатысқан 2 типті диабеті бар пациенттерде 24 сағат ішінде орташа RT_G барынша төмендеуі, 13 ммоль/л құраған бастапқы деңгеймен салыстырғанда, шамамен 4 ммоль/л – 5 ммоль/л дейін 300 мг тәуліктік дозасын қолдану кезінде байқалды, соның нәтижесінде, емдеумен байланысты гипогликемия қаупі төмен деп жорамалдауға болады. Күніне бір рет 100 мг немесе 300 мг дозада канаглифлозин алған 2 типті диабеті бар пациенттерде RT_G төмендеуі ГНБ артуына алып келді, ал 1 фазаның әртүрлі зерттеулерінде 77 г/күннен 119 г/күнге дейінгі диапазонда болды; байқалған ГНБ күніне 308 - 476 ккал жоғалтуға сәйкес келеді. 2 типті диабеті бар пациенттерде RT_G төмендеуі және ГНБ артуы препаратты 26-апталық қолдану кезеңі бойына сақталды. Тәуліктік несеп көлемінің орташа көбеюі (әдетте, < 400 мл – 500 мл) байқалды, бірақ препаратты қолданған бірнеше күн ішінде бұл мән азайған. Канаглифлозин қолданылғанда несеп қышқылының несеппен бөлінуінің транзиторлы ұлғаюы байқалды (1 күні бастапқы деңгеймен салыстырғанда, 19% көбейді, ал артынан 2 күні 6% дейін және 13 күні 1% дейін төмендеді). Бұл сарысудағы несеп қышқылы концентрациясының шамамен 20% тұрақты төмендеуімен қатар жүрді.

2 типті қант диабеті бар пациенттердің калориясы аралас ас ішу алдында канаглифлозиннің бір 300 мг дозасын қолдануы ішекте глюкозаның сіңу кідірісін және ренальді және экстраренальді механизмдер арқылы постпрандиальді гликемияның төмендеуін туындатты.

Клиникалық тиімділігі және қауіпсіздігі

Канаглифлозин алған пациенттердің нәсілдік тегі мынадай болды: 72% - еуропалық нәсілді тұлғалар, 16% - монғол нәсілді тұлғалар, 4% - қара нәсілді тұлғалар және 8% - басқа топтар. Пациенттердің 16% бөлігі латын-америкалықтар болды. Пациенттердің 58% шамасы ер жынысты болды. Орта жас, жалпы, 59.6 жас болды (21 жастан 96 жасқа дейінгі диапазон), осы орайда, 3 082 пациенттің жасы ≥ 65 жасты, ал 510 пациенттің жасы ≥ 75 жасты құрады. Пациенттердің 58%-да дене салмағы индексі (ДСИ) ≥ 30 кг/м² құрады. Клиникалық зерттеулер бағдарламасында 1085 пациенттегі еШСЖ бастапқы мәні 30 мл/мин/1.73 м²-тан < 60 мл/мин/1.73 м² дейін болды.

Пациенттердің ерекше топтары

Пациенттердің ерекше топтарында (егде жастағы тұлғаларда, еШСЖ 30 мл/мин/1.73 м²-тан < 50 мл/мин/1.73 м² дейінгі пациенттерде және жүрек-қантамыр аурулары бар немесе осындай аурулар қаупі жоғары пациенттерде) жүргізілген зерттеуде канаглифлозин пациенттер алған тұрақты гипогликемиялық емге (диета, монотерапия немесе біріктірілген ем) қосылды.

Егде жастағы тұлғалар

Диабетке жүргізілген ем кезінде (гипогликемиялық препараттар және/немесе диета және дене жаттығулары) гликемиясы талапқа сай бақыланбайтын ≥ 55 жастағы және ≤ 80 жастағы (65 жастағы және < 75 жастағы 227 пациент және 75 жастағы және ≤ 80 жастағы 46 пациент) 26 аптаға созылатын плацебо-бақыланатын салыстырмалы жасырын зерттеуге қатысты. Статистикалық нақты ($p < 0.001$) 0.57 % және – 0.70 % құрайтын HbA_{1c} деңгейлері, тиісінше, 100 мг және 300 мг дозадағы препараттарды қолдану кезінде байқалды.

еШСЖ 45 мл/минуттан /1.73 м² < 60 мл/мин/1.73 м² дейінгі пациенттер

P бастапқы мәні 45 мл/мин /1.73 м²-тан < 60 мл/мин/1.73 м² дейінгі пациенттердің жиынтық талдауында (N = 721) канаглифлозин қабылдау, плацебомен салыстырғанда, HbA_{1c} деңгейінің клиникалық мәнді төмендеуін қамтамасыз етіп, 100 мг канаглифлозин қабылдағанда -0.47% және 300 мг канаглифлозин қабылдағанда -0.52% мәнін көріністеді. еШСЖ бастапқы мәні 45 мл/мин /1.73 м²-тан < 60 мл/мин/1.73 м² дейінгі пациенттер 100 мг және 300 мг дозаланған канаглифлозинмен емдеу курсынан өтті, бұл дене салмағының плацебо көрсеткіштерінің плацебоға қатысты пайыздық арақатынасында, тиісінше, -1.8% және -2.0% азаюына алып келді. еШСЖ бастапқы мәні 45 мл/мин/1.73 м²-тан < 60 мл/мин/1.73 м² дейінгі пациенттердің көпшілігі инсулин және/немесе сульфонилмочевина қабылдады (85% [614/721]). Гипогликемияның жоғарылауына байланысты, гипогликемияға қатысы болмайтын дәрілік препарат инсулинге және/немесе сульфонилмочевинаға қосылғанда гипогликемия көріністері/жағдайларының жиілеуі заңды.

Аш қарындық плазмадағы глюкоза деңгейлері

Канаглифлозинді монотерапия түрінде немесе ішуге арналған бір немесе екі гипогликемиялық препаратқа толықтыру ретінде қолдану зерттеулерінде, плацебомен салыстырғанда бастапқы деңгейіне қатысты АПГ деңгейлерінің, тиісінше, 100 мг дозадағы канаглифлозин үшін -1.2 ммоль/л – -1.9 ммоль/л және 300 мг дозадағы канаглифлозин үшін -1.9 ммоль/л – -2.4 ммоль/л орташа төмендеуі байқалды. Осылай төмендеу емдеу кезеңі бойына сақталып, бірінші күнгі емнен кейін ең жоғары дерлік болды.

Постпрандиальді глюкоза

Канаглифлозинді монотерапия немесе ішуге арналған бір немесе екі гипогликемиялық препаратқа толықтыру түрінде қолдану кезінде тағамға төзімділік тестісі орындалғанда плацебомен салыстырғанда бастапқы мәндеріне қатысты постпрандиальді глюкоза деңгейінің ас ішуге дейін глюкоза концентрациясының төмендеуімен және глюкоза деңгейінің постпрандиальді ауытқуларының төмендеуімен байланысты, тиісінше, күніне бір рет 100 мг дозадағы канаглифлозин үшін -1.5 ммоль/л – -2.7 ммоль/л және күніне бір рет 300 мг дозадағы канаглифлозин үшін -2.1 ммоль/л – -3.5 ммоль/л төмендеуі анықталған.

Дене салмағы

Монотерапия ретіндегі және қосарлы немесе үштік қосымша ем ретіндегі 100 мг және 300 мг канаглифлозин, плацебомен салыстырғанда, 26 апта ішінде пайыздық дене салмағының статистикалық мәнді кемуін туындатты.

Канаглифлозин глимепиридпен және ситаглиптинмен салыстырылған белсенді бақыланатын 52 апталық екі зерттеуде канаглифлозин метформинге толықтыру ретінде қолданылғанда пайыздық дене салмағының ұзақ уақыт сақталатын және статистикалық сенімді орташа төмендеуі байқалды, олар глимепиридпен және метформинмен (1.0%) біріктірілген еммен салыстырғанда, күніне бір рет 100 мг және 300 мг канаглифлозин үшін, тиісінше, -4.2% – -4.7% және метформинмен және сульфонилмочевина препаратымен (0.3%) біріктірілген ситаглиптинмен салыстырғанда, метформинмен және сульфонилмочевина препаратымен біріктірілімде күніне бір рет 300 мг канаглифлозин үшін -2.5% құрады.

Дененің композициялық құрамын талдау үшін екі энергетикалық рентген абсорбциометриясы (ЕРА) мен құрсақ қуысының компьютерлік томографиясы (КТ) жасалатын белсенді бақыланатын және метформинмен қосарлы емдеумен жүргізілген зерттеуге қатысқан пациенттердің қосалқы тобында (N = 208) канаглифлозин қолдану кезінде дене салмағы төмендейтін үш жағдайдың шамамен екеуі май мөлшерін жоғалтумен байланысты екені көріністелді, бұл орайда висцеральді және абдоминальді май тіні тең дәрежеде жойылды.

Жасы үлкен тұлғаларда жүргізілген клиникалық зерттеудегі пациенттер ЕРА көмегімен дененің композициялық құрамы талданатын зерттеуге қатысты. Осы орайда канаглифлозин қолданумен байланысты дене салмағы төмендейтін үш жағдайдың шамамен екеуі, плацебомен

салыстырғанда, май қабаттарының азаюымен байланысты екені анықталды. Трабекулярлы және кортикальді аумақтарда сүйек тіні тығыздығының елеулі өзгерістері анықталмаған.

Жүрек-қантамыр жүйесі үшін қауіпсіздігі

2 типті диабетпен пациенттер, соның ішінде жүрек-қантамыр патологиясы бар тұлғаларда жалғасатын зерттеуге қатысатын жүрек-қантамыр ауруларына шалдыққан немесе жүрек-қантамыр ауруларының жоғары қаупіне ұшыраған пациенттер (44.9 %) қатысқан 2 және 3 фазаның клиникалық зерттеулерінде қарастырылатын күрделі жүрек-қантамыр құбылыстарының алдын ала жоспарланған аралық мета-талдауы орындалды. Құрамдас бастапқы соңғы нүкте үшін қауіптер арақатынасы (жүрек-қантамыр патологиясынан, өлімге ұшыратпайтын инсульттен, өлімге ұшыратпайтын миокард инфарктісінен және ауруханаға жатқызуды талап ететін тұрақсыз стенокардиядан бастап өлімнің басталуына дейінгі уақыт) канаглифлозин қолдану кезінде (жалпы алғанда, екі дозасы үшін) белсенді салыстыру препараттарына және плацебоға қатысты 0.91 (95 % СА: 0.68; 1.22) құрады; осылайша, салыстыру препараттарына қатысты, канаглифлозин қолдану кезінде жүрек-қантамырлық қауіптің арту деректері анықталмаған. 100 мг және 300 мг дозадағы канаглифлозинге тән қауіптер арақатынасы ұқсас болды.

Артериялық қысым

Плацебо-бақыланатын зерттеулерде 100 мг және 300 мг дозадағы канаглифлозин қолдану систолалық қан қысымының -3.9 мм сын.бағ. орташа төмендеуін туғызды және плацебомен (-0.1 мм) салыстырғанда, тиісінше, -3.9 мм сын. бағ. және -5.3 мм сын. бағ. орташа төмендеуіне әкелді, ал осындай әсер диастолалық артериялық қысымға тән аз дәрежеде байқалды, осы орайда 100 мг және 300 мг канаглифлозин үшін орташа өзгерістер, плацебомен (-0.3 мм) салыстырғанда, тиісінше, -2.1 мм сын. бағ. және -2.5 мм сын. бағ. құрады. Жүректің жиырылу жиілігінде елеулі өзгерістер болмаған.

Бастапқы деңгейі $HbA_{1c} > 10\%$ және $\leq 12\%$ пациенттер

Канаглифлозин монотерапия ретінде қолданылғанда HbA_{1c} бастапқы деңгейі $> 10\%$ және $\leq 12\%$ болатын пациенттер қатысқан зерттеуде 100 мг және 300 мг дозалардағы канаглифлозин үшін HbA_{1c} мәндерінің бастапқысымен салыстырғанда (плацебоға түзетусіз) -2.13 % және -2.56 % төмендеуі байқалды.

Балалар

Еуропалық дәрілік заттар сапасын бағалау агенттігі 2 типті диабеті бар балалардың барлық қосалқы топтарында Инвокана® препаратын зерттеулер нәтижелерін мысалға келтірмеу құқығын берді.

Қолданылуы

Ересек пациенттерде 2 типті қант диабетін емдеу кезінде гликемиялық бақылауды жақсартуда:

- диета мен дене жүктемелері талапқа сай гликемиялық бақылауды қамтамасыз етпейтін және метформин қолдану мақсатқа сай емес немесе қарсы көрсетілімді саналатындар үшін.

- олар диетамен және дене жүктемелерімен бірге талапқа сай гликемиялық бақылауды қамтамасыз етпегенде, инсулинді қоса, басқа да қант төмендететін препараттармен қосымша дәрі ретінде.

Қолдану тәсілі және дозалары

Ұсынылатын Инвокана[®] бастапқы дозасы күніне бір рет 100 мг құрайды. Қандағы глюкоза деңгейін барынша қатаң бақылау қажет болатын және шумақтық сүзілістің есепті жылдамдығы (еШСЖ) ≥ 60 мл/мин/1.73 м² немесе креатинин клиренсі (CrCl) ≥ 60 мл/мин, күніне бір рет 100 мг препаратты жақсы көтере алатын пациенттерге препарат дозасын күніне бір рет 300 мг дейін арттыруға болады.

Инвокана[®] препаратын қабылдаудан туындайтын бастапқы диурез қауіп төндіретін басқа да пациенттер немесе жүрек-қантамыр жүйесі ауруларынан зардап шегетін пациенттер, ≥ 75 жастағы пациенттер үшін препарат дозасын арттыруды қадағалау қажет. Дегидратация байқалған пациенттер үшін Инвокана[®] препаратын қабылдар алдында аталған жай-күйді түзетіп алу ұсынылады.

Инвокана[®] препараты инсулинмен немесе секрецияны күшейтетін дәрілермен (мысалы, сульфонилмочевина препараттарымен) емге толықтыру ретінде қолданылғанда гипогликемия қаупін азайту үшін жоғарыда көрсетілген препараттардың төмендеу дозаларын пайдалану мүмкіндігін қарастыруға болады.

≥ 65 жастағы егде пациенттер

Бүйрек функциясын және дегидратация қаупін назарға алу керек.

Бүйрек функциясы бұзылуы бар пациенттер

еШСЖ мәні 60 мл/мин/1.73 м²-тан < 90 мл/мин/1.73 м² дейін немесе CrCl 60 мл/минуттан < 90 мл/минутқа дейін пациенттер үшін дозаны түзету талап етілмейді.

еШСЖ мәні < 60 мл/мин/1.73 м² немесе CrCl < 60 мл/мин пациенттерге Инвокана[®] препаратын тағайындауға болмайды. еШСЖ мәні үнемі 60 мл/мин/1.73 м² аз немесе CrCl 60 мл/мин болатын Инвокана[®] препаратын жақсы көтере алатын пациенттер үшін 100 мг Инвокана[®] препараты күніне бір рет тағайындалады. Егер еШСЖ мәні тұрақты түрде 45 мл/мин/1.73 м² төмен болса немесе CrCl үнемі 45 мл/мин төмен болса, Инвокана[®] препаратын қабылдауды тоқтату керек.

Инвокана[®] препаратын бүйрек жеткіліксіздігінің терминалдық сатысындағы (БЖТС) пациенттерге немесе диализдегі пациенттерге қолдануға болмайды, себебі ондай пациенттерге препарат тиімсіз.

Бауыр функциясы бұзылуы бар пациенттер

Бауыр функциясының жеңіл немесе орташа дәрежесіндегі бұзылуы бар пациенттер үшін дозаны түзету талап етілмейді.

Бауыр функциясының ауыр дәрежедегі бұзылуы бар пациенттерде Инвокана® препаратының әсері зерттелмеген, сондықтан ондай пациенттерге препаратты қолдану ұсынылмайды.

18 жасқа дейінгі пациент балалар

18 жасқа дейінгі балаларда Инвокана® препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған. Деректер жоқ.

Қолдану тәсілі

Инвокана® препаратын, дұрысы, бірінші ас ішуге дейін күніне бір рет ішу арқылы қабылдау керек. Таблеткаларды тұтастай жұту керек.

Дозаны өткізіп алу

Дозаны өткізіп алған жағдайда оны пациент еске түсірген бойда қабылдау керек; бұл күні қосарлы доза қабылдауға болмайды.

Жағымсыз әсерлері

Қауіпсіздік бейіні туралы жиынтық деректер

Канаглифлозин қауіпсіздігі 2 типті диабеттен зардап шегетін пациенттерде, соның ішінде препаратты клиникалық зерттеу кезінде 100 мг канаглифлозин қабылдаған пациенттерде және 300 мг канаглифлозин қабылдаған пациенттерде зерттелді.

Қауіпсіздігі мен көтерімділігін бастапқы бағалау 26-апталық плацебо-бақыланатын төрт клиникалық зерттеудің (метформинмен монотерапиямен және қосымша емімен, метформинмен және сульфонилмочевинамен, метформинмен және пиоглитазонмен) жиынтық талдауында (N=2313) орындалды. Емдеу барысында ең көп жиі хабарланған жағымсыз реакциялар инсулинмен немесе сульфонилмочевина препараттарымен біріктірілген ем кезіндегі гипогликемия, вульвоқынаптық кандидоз, несеп шығару жолдарының инфекциялары және полиурия немесе поллакиурия (яғни, жиі несеп шығару) болды. Осы зерттеулерде канаглифлозин алған барлық пациенттердің $\geq 0.5\%$ бөлігінде байқалған және емді тоқтатуға себеп болған жағымсыз реакциялар вульвоқынаптық кандидоз (әйелдердің 0.7%) және баланит немесе баланопоститті (ерлердің 0.5%) қамтыды. Жағымсыз реакцияларды (1 кестені қараңыз) анықтау үшін хабарланатын қолайсыз құбылыстарды бағалауға арналған канаглифлозинді (плацебо- және белсенді бақыланатын) зерттеу бағдарламасының бүкіл барысында алынған қауіпсіздік деректеріне қосымша талдау (соның ішінде ұзақ мерзімді деректердің ескерілуімен) жасалды.

Жағымсыз әсерлердің кестелік тізбесі

Жағымсыз әсерлер жоғарыда баяндалған 26-апталық плацебо-бақыланатын төрт зерттеуге (n = 2 313) жиынтық талдау жасалғанда алынған. Әріқарай тізбеленген жағымсыз әсерлері туындау жиілігі және жүйе-ағза класы (ЖАК) бойынша орналасқан. Туындау жиілігінің санаттары келесі қағида бойынша белгіленген: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100$ және $< 1/10$), жиі емес ($\geq 1/1\ 000$ және $< 1/100$), сирек ($\geq 1/10\ 000$ және $< 1/1\ 000$), өте сирек ($< 1/10$

000), жиілігі белгісіз (қолда бар деректер нәтижесінде анықтау мүмкін емес).

Өте жиі

- инсулинмен немесе сульфонилмочевина препараттарымен біріккен гипогликемия

- вульвоқынаптық кандидоз**g

Жиі

- іш қату, шөлдеу^b, жүрек айну

- полиурия немесе поллакиурия^f, несеп бөлу жүйесінің инфекциясы (постмаркетингтік зерттеулерде пиелонефрит және уросепсис хабарланған)

- баланит немесе баланопостит**h

- дислипидемияⁱ, гематокриттің жоғарылауы**j

Жиі емес

- сусыздану*

- постуральді бас айналу*, естен тану*

- қысымның төмендеуі*, ортостатикалық гипотензия*

- бөртпе^c, есекжем

- бүйрек функциясының бұзылуы (негізінен, жасушааралық сұйықтық көлемінің азаюы)

- қандағы креатинин деңгейінің жоғарылауы**k, қандағы мочевина деңгейінің жоғарылауы**l, қандағы калий деңгейінің жоғарылауы**m, қандағы фосфаттар деңгейінің жоғарылауыⁿ

- сүйектің сынуы^e

- аяқтың ампутациясы (негізінен аяқ башпайының), әсіресе жүрек-қантамыр ауруларының қаупі жоғары пациенттерде

Сирек

- анафилаксиялық реакциялар

- диабеттік кетоацидоз**

- ангионевроздық ісіну^d

* дегидратациямен байланысты, «Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз

** - «Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз

^a Негізге алынған жекелеген зерттеулерде (соның ішінде, бүйрек функциясының орташа бұзылуы бар пациенттерде; жасы үлкен тұлғаларда (≥ 55 жас және ≤ 80 жас): жүрек-қантамыр патологиясының қаупі жоғары пациенттерде жүргізілген зерттеулерде) анықталған қауіпсіздік бейіндері, жалпы, осы кестеде тізбеленген жағымсыз реакцияларға сәйкес болды;

^b шөлдеу «шөлдеу», «ауыздың кеберсуі» және «полидипсия» терминдерін қамтиды;

^c бөртпе «эритематозды бөртпе», «жайылған бөртпе», «макулезді бөртпе», «макулопапулезді бөртпе», «папулезді бөртпе», «қышытатын бөртпе», «пустулезді бөртпе» және «везикулярлы бөртпе» терминдерін қамтиды;

^d постмаркетингтік зерттеулер негізінде

^e плацебо тобындағы 0.3%-бен салыстырғанда, тиісінше, 100 мг және 300 мг дозадағы канаглифлозин алған пациенттердің 0.7% және 0.6%-да сынулар туралы хабарланды. Қосымша ақпарат алу үшін «Сынулар» бөлімін қараңыз;

^f- полиурия және поллакиурия «полиурия» немесе «поллакиурия», «несеп шығаруға императивті қысылу», «никтурия» және «несептің көп шығарылуы» терминдерін қамтиды;

^g- вульвоқынаптық кандидоз «вульвоқынаптық кандидоз», «вульвоқынаптық зеңді инфекция», «вульвовагинит», «қынаптық инфекциялар», «вульвит» және «жыныс ағзаларының зеңдік инфекциясы» терминдерін қамтиды;

^h- баланит немесе баланопостит «баланит», «баланопостит», «кандидозды баланит» және «жыныс мүшелерінің зеңдік инфекциясы» терминдерін қамтиды;

ⁱ- плацебомен салыстырғанда, тиісінше, 100 мг және 300 мг дозадағы канаглифлозин үшін бастапқы деңгейден орташа пайыздық ауытқудың құрағаны: жалпы холестерин 0,9%-бен салыстырғанда 3.4% және 5.2 %; ТЖЛП холестерині 4.0%-бен салыстырғанда 9.4% және 10.3%; ТТЛП холестерині 1.3%-бен салыстырғанда 5.7% және 9.3%; - ТЖеЛП холестерині 0.7%-бен салыстырғанда 2.2% және 4.4%; триглицеридтер 7.6%-бен салыстырғанда 2.4% және 0.0%;

^j гематокриттің орташа өзгеруі плацебо үшін 0.0%-бен салыстырғанда, тиісінше, 100 мг және 300 мг канаглифлозин үшін бастапқы деңгеймен салыстырғанда 2.4% және 2.5% құрады;

^k- бастапқы деңгеймен салыстырылатын креатинин деңгейінің орташа пайыздық өзгеруі плацебо үшін 1.5%-бен салыстырғанда, тиісінше, 100 мг және 300 мг канаглифлозин үшін 2.8% және 4.0% құрады;

^l- бастапқы деңгеймен салыстырылатын қан мочевинасы азоты деңгейінің орташа пайыздық өзгеруі плацебо үшін 2.7 %-бен салыстырғанда, тиісінше, 100 мг және 300 мг канаглифлозин үшін 17.1% және 18.0% құрады;

^m- қандағы калий деңгейінің орташа пайыздық өзгеруі плацебо үшін 0.6%-бен салыстырғанда, тиісінше, 100 мг және 300 мг канаглифлозин үшін 0.5% және 1.0% құрады;

ⁿ- сарысудағы фосфат деңгейінің орташа пайыздық өзгеруі плацебо үшін 1.5%-бен салыстырғанда, тиісінше, 100 мг және 300 мг канаглифлозин үшін 3,6% және 5.1% құрады.

Жекелеген жағымсыз реакциялар сипаттамасы

Дегидратациямен байланысты жағымсыз реакциялар

Плацебо-бақыланатын 26 апталық төрт зерттеу деректерінің жиынтық талдауында дегидратациямен байланысты барлық жағымсыз реакциялардың (мысалы, постуральді бас айналу, ортостатикалық гипотензия, гипотония, дегидратация және естен тану) туындау жиілігі 100 мг канаглифлозин топтары үшін 1.2%, 300 мг канаглифлозин топтары үшін 1.3% және плацебо топтары үшін 1.1% құрады. Белсенді бақыланатын екі зерттеуде канаглифлозин қолдану кезіндегі пайда болу жиілігі салыстыру препараттарында байқалғандарымен ұқсас болды.

Ең алдымен, диабет асқынулары жиірек туындайтын жасы үлкен пациенттер қатысқан жүрек-қантамыр жүйесін бағалауға арналған зерттеуде дегидратациямен байланысты жағымсыз реакциялардың пайда болу жиілігі 100 мг канаглифлозин тобында 2.8%, 300 мг канаглифлозин тобында 4.6% және плацебо тобында 1.9% құрады.

Бұл жағымсыз реакциялардың қауіп факторларын бағалау үшін канаглифлозиннің екі дозасы қолданылған 3 фазаның бақыланатын сегіз зерттеуіне қатысқан пациент қатысқан кең ауқымды жиынтық талдау (N = 9 439) орындалды. Осы орайда ілмекті диуретиктер алған пациенттерде

және еШСЖ бастапқы деңгейі $30 \text{ мл/мин/1.73 м}^2 - < 60 \text{ мл/мин/1.73 м}^2$ пациенттерде және ≥ 75 жастағы пациенттерде жасалған жиынтық талдауда, әдетте, бұл жағымсыз реакциялардың туындау жиілігі жоғары болды. Диуретиктер алған пациенттерде туындау жиілігі, бақылау тобындағы 4.7%-бен салыстырғанда, 100 мг канаглифлозин тобында 3.2% және 300 мг канаглифлозин тобында 8.8% құрады. еШСЖ бастапқы деңгейі $30 \text{ мл/мин/1.73 м}^2 - < 60 \text{ мл/мин/1.73 м}^2$ немесе креатинин клиренсі 30-дан $< 60 \text{ мл/мин}$ дейінгі пациенттерде туындау жиілігі, бақылау тобындағы 2.6%-бен салыстырғанда, 100 мг канаглифлозин қолданғанда 4.8% және 300 мг канаглифлозин қолданғанда 8.1% құрады. ≥ 75 жастағы пациенттерде туындау жиілігі, бақылау тобындағы 2.6%-бен салыстырғанда, 100 мг канаглифлозин тобында 4.9% және 300 мг канаглифлозин тобында 8.7% құрады.

Жүрек-қантамыр жүйесі патологиясына арналған зерттеуде және кең ауқымды жиынтық талдауда дегидратациямен байланысты жағымсыз реакциялардың және дегидратациямен байланысты күрделі жағымсыз реакциялардың туындауына орай емді тоқтату жиілігі канаглифлозин тобында жоғары болды.

Инсулинмен немесе инсулин секрециясының стимуляторларымен қосымша ем кезіндегі гипогликемия

Монотерапия кезінде немесе метформинге қосымшалағанда емдеу топтарының бәрінде, соның ішінде плацебо тобында гипогликемияның туындау жиілігі төмен (шамамен 4%) болды. Канаглифлозин инсулин қолдануға қосылғанда гипогликемия, тиісінше, 100 мг канаглифлозин, 300 мг канаглифлозин және плацебо алған пациенттердің 49.3%, 48.2% және 36.8%-да байқалды, ал ауыр гипогликемия, тиісінше, 100 мг канаглифлозин, 300 мг канаглифлозин және плацебо алған пациенттердің 1.8%, 2.7% және 2.5%-да туындады. Канаглифлозин сульфонилмочевина препараттарымен емдеуге қосылғанда гипогликемия, тиісінше, 100 мг канаглифлозин, 300 мг канаглифлозин және плацебо алған пациенттердің 4.1%, 12.5% және 5.8%-да байқалды.

Жыныс мүшелерінің зеңді инфекциялары

Вульвоқынаптық кандидоздың (соның ішінде, вульвовагинит пен вульвоқынаптық зеңді инфекцияны қоса) пайда болуы, плацебо алған 3.2% әйелмен салыстырғанда, тиісінше, 100 мг канаглифлозин және 300 мг канаглифлозин алған 10.4% және 11.4% әйелдерде хабарланды. Вульвоқынаптық кандидоз жағдайларының көпшілігі канаглифлозинмен емделудің алғашқы төрт айының ішінде туындады. Канаглифлозин қабылдайтын әйелдердің 2.3%-да біреуден көп инфекция жағдайы байқалды. Жалпы, барлық әйелдердің 0.7% бөлігі вульвоқынаптық кандидоздың туындауына орай канаглифлозин қабылдауды тоқтатты.

Плацебо алған 0.6% ерлермен салыстырғанда, тиісінше, 100 мг дозада канаглифлозин, 300 мг дозада канаглифлозин алған ерлердің 4.2% және 3.7%-да кандидозды баланит немесе баланопостит хабарланды. Канаглифлозин алған ерлердің 0.9%-да біреуден көп инфекция жағдайы

байқалды. Жалпы, 0.5% ерлерде кандидозды баланит немесе баланопостит салдарынан канаглифлозин тоқтатылды. Сирек жағдайларда фимоз туралы хабарланды, ал кейде сүндеттеу жасалды.

Несеп шығару жолдарының инфекциялары

Несеп шығару жолдарының инфекцияларының пайда болуы, плацебо тобындағы 4.0%-бен салыстырғанда, 100 мг және 300 мг дозада канаглифлозин қолдану кезінде (тиісінше, 4.3%-бен салыстырғанда 5.9%) жиірек хабарланды. Көпшілік жағдайларда инфекциялар жеңіл немесе орташа болды, ал күрделі жағымсыз реакциялардың пайда болу жиілігінің жоғарылауы байқалмады. Пациенттер канаглифлозинмен емделуді жалғастырғанда стандартты емге жауап берді.

Сынулар

Жүрек-қантамыр патологиясы бар тұлғалар қатысқан зерттеуде жүрек-қантамыр ауруларының белгілі немесе жоғары қаупі бар 4 327 пациентте сүйектердің сыну жиілігі 100 мг дозадағы канаглифлозин, 300 мг дозадағы канаглифлозин және плацебо әсер ететін 100 пациент-жылға, тиісінше, 1.6, 1.6 және 1.1 құрады, бұл орайда алдымен емнің алғашқы 26 аптасының ішінде пайда болған сынулар теңгерімсіздігі байқалды. Диабетке шалдыққан тұлғалардың жалпы қауымынан 5 800 пациентке жуығы қатысқан канаглифлозин қолданылған 2 типті диабет кезіндегі басқа зерттеулерде, бақылау тобымен салыстырғанда, сынулар қаупінің айырмашылықтары байқалды. 104 апта емделуден соң канаглифлозин сүйек тінінің минералдық тығыздығына қолайсыз әсерін көрсетпеген.

Пациенттердің ерекше топтары

Егде жастағы тұлғалар (≥ 65 жас)

Плацебо-бақыланатын және белсенді бақыланатын сегіз зерттеудің жиынтық талдауында, жалпы алғанда, егде жастағы тұлғалар үшін препараттың қауіпсіздік бейіні жасы кішірек тұлғаларда байқалуымен ұқсас болды.

≥ 75 жастағы пациенттерде дегидратациямен байланысты жағымсыз реакциялардың (постуральді бас айналу, ортостатикалық гипотензия, гипотония сияқты) пайда болу жиілігі жоғары болды және 100 мг канаглифлозин, 300 мг канаглифлозин қолдану кезінде және бақыланатын топта 4.9%, 8.7% және 2.6% құрады. 100 мг және 300 мг канаглифлозин қабылдағанда еШСЖ азаюы (-3,6% -5,2% және), тиісінше, бұл көрсеткіш бақылау тобында (-3,0%) құрады.

Бүйрек функциясы бұзылуы бар пациенттер (еШСЖ < 60 мл/мин/1.73 м² немесе CrCl < 60 мл/мин)

еШСЖ бастапқы мәні < 60 мл/мин/1.73 м² немесе CrCl < 60 мл/мин пациенттердің ішіндегі 100 мг канаглифлозин, 300 мг канаглифлозин және плацебо қабылдайтындар арасында, тиісінше, 4.7%, 8.1% және 1.5% мөлшерінде дегидратациямен байланысты қолайсыз реакциялар (мысалы, постуральді бас айналу, ортостатикалық гипотензия, қысымның төмендеуі) жиірек кездесті.

Сарысулық калий жоғарылаған пациенттер саны бүйрек функциясының орташа дәрежедегі бұзылуы бар пациенттер арасында көбірек болды және 100 мг канаглифлозин, 300 мг канаглифлозин және плацебо қабылдағандар арасында, тиісінше, 7.5%, 12.3% және 8.1% құрады. Жалпы, өзгерістер уақытша болды және ерекше емдеуді талап етпеді.

Канаглифлозиннің екі дозасын да қабылдайтын пациенттер арасында сарысу креатинині деңгейінің 10-11% және BUN шамамен 12% жоғарылауы байқалды. Емделу уақытының кез келген сәтінде еШСЖ мәнінің көбірек азаюы (> 30%) бар пациенттер арақатынасы 100 мг, 300 мг канаглифлозин және плацебо қабылдайтындар арасында, тиісінше, 9.3%, 12.2% және 4.9% құрады. Зерттеу соңында бұл мәннің төмендеуі 100 мг канаглифлозин қабылдаған пациенттер арасында 3.0%, 300 мг қабылдағандар арасында 4.0% және плацебода 3.3% байқалды.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- канаглифлозинге немесе препараттың кез келген басқа компонентіне аса жоғары сезімталдық
- жүктілік және лактация кезеңі (тиімділігі мен қауіпсіздігі анықталмаған)
- балаларға және 18 жасқа дейінгі жасөспірімдерге (тиімділігі мен қауіпсіздігі анықталмаған)

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Фармакодинамикалық өзара әрекеттесуі

Диуретиктер

Канаглифлозин диуретиктер әсерін күшейтуі, сондай-ақ сусыздану және гипотензия қаупін арттыруы мүмкін.

Инсулин және инсулин секрециясының стимуляторлары

Сульфонилмочевина препараттары сияқты инсулин және инсулин секрециясының стимуляторлары гипогликемияны туындатуы мүмкін.

Демек, гипогликемия қаупін төмендету үшін канаглифлозинмен бірге қолданғанда инсулиннің немесе инсулин секрециясы стимуляторының дозасын азайту қажет.

Фармакокинетикалық өзара әрекеттесулері

Басқа да дәрілік препараттардың канаглифлозинге әсері

Канаглифлозин метаболизмі, ең алдымен, 1A9 (UGT1A9) және 2B4 (UGT2B4) УДФ-глюкуронозилтрансфераза арқылы глюкуронидтермен конъюгациялану нәтижесінде жүзеге асады. Канаглифлозин Р-гликопротеинмен (P-gp) және сүт безі обырының төзімділік ақуызымен (BCRP) тасымалданады.

Ферменттер индукторлары (шайқурай [*Hypericum perforatum*], рифампицин, барбитураттар, фенитоин, карбамазепин, ритонавир, эфавиренз сияқты) канаглифлозин әсерінің төмендеуіне әкелуі мүмкін. Канаглифлозин мен рифампицинді (дәрілік заттар метаболизміне қатысатын әртүрлі белсенді тасымалдағыштар мен ферменттердің индукторы) бір мезгілде қолданудан кейін канаглифлозиннің жүйелі

концентрацияларының (қисық астындағы аудан, AUC) және ең жоғары концентрациясының (C_{max}) 51% және 28% төмендеуі байқалды. Осылай төмендеуі канаглифлозин тиімділігінің төмендеуіне әкелуі мүмкін.

Осы УДФ-ферменттердің және тасымалдау ақуыздарының индукторы мен канаглифлозинді бір мезгілде қолдану қажет болса, канаглифлозинге берілетін жауапты бағалау үшін глюкоза деңгейлерін бақылау қажет. Егер де осы УДФ-ферменттер индукторын канаглифлозинмен бірге қолдану қажет болса, күніне бір рет 100 мг канаглифлозинді жақсы көтере алған, еШСЖ мәні ≥ 60 мл/мин./1.73 м² немесе CrCl ≥ 60 мл/мин. пациенттер жағдайында дозаны күніне бір рет 300 мг дейін арттырады және оларға қандағы глюкоза деңгейін қосымша бақылау қажет болады. еШСЖ мәні 45 мл/мин./1.73 м²-тан бастап және 60 мл/мин./1.73 м² аз немесе CrCl 45 мл/мин. бастап және 60 мл/мин. аз және 100 мг канаглифлозин қабылдайтын, сондай-ақ УДФ-ферменттік стимулятормен қатар жүргізілетін емнен өтетін және қандағы глюкоза деңгейін қосымша бақылау қажет болатын пациенттер үшін глюкоза деңгейін төмендететін басқа ем түрлерін қолдану мүмкіндігін қарастыру керек.

Холестирамин канаглифлозин концентрациясын потенциалды төмендетуі мүмкін. Канаглифлозинді өт қышқылдары секвестранттарын қолдануға дейін, олардың сіңуге ықпалын азайту үшін, кем дегенде бір сағат бұрын немесе одан кейін 4-6 сағаттан соң қабылдау керек.

Үйлесімділігіне жүргізілген зерттеулерде канаглифлозин фармакокинетикасына метформин, гидрохлоротиазид, ішуге арналған контрацептивтердің (этинилэстрадиол және левоноргестрол), циклоспорин және/немесе пробенецидтің ықпал етпейтіні болжанады.

Канаглифлозиннің басқа дәрілік препараттарға әсері

Дигоксин: 6 күн бойы күніне 0.25 мг дозасын қолдануға ұласатын 0.5 мг дигоксинді бір рет қолданумен 7 күн бойы күніне бір рет 300 мг дозадағы канаглифлозинді бір мезгілде қолдану Р-гр тежелісі нәтижесінде болуы ықтимал дигоксин AUC 20% ұлғаюына және C_{max} 36% артуына алып келді. Канаглифлозиннің *in vitro* Р-гр тежеуі анықталды. Дигоксин және басқа да жүрек гликозидтерін (мысалы, дигитоксин) қабылдайтын пациенттер тиісінше қадағаланып отыруы тиіс.

Дабигатран: канаглифлозин (Р-гр әлсіз тежегіші) және дабигатран этексилатын (Р-гр субстраты) бірге қолдану зерттелмеген. Дабигатран концентрациялары канаглифлозиннің қатысуымен жоғарылауы мүмкін екенін ескеріп, дабигатран мен канаглифлозин бір мезгілде қолданылғанда пациент жағдайын бақылап отыру (қан кету немесе анемия белгілерін жоққа шығару үшін) қажет.

Симвастатин: 6 күн бойы күніне бір рет 300 мг канаглифлозинді бірге қолдану және 40 мг симвастатинді (CYP3A4 субстраты) бір рет қолдану симвастатин AUC 12% ұлғаюына және C_{max} 9% артуына, сондай-ақ симвастатин қышқылы AUC 18% ұлғаюына және симвастатин қышқылы C_{max} 26% артуына әкелді. Симвастатин мен симвастатин қышқылы

концентрацияларының осылай жоғарылауы клиникалық мәнді болып саналмайды.

Канаглифлозиннің ішек деңгейінде әсер етуімен сүт безі обырының төзімділік ақуызының (BCRP) тежелуін жоққа шығаруға болмайды, осыған орай, тасымалдануы BCRP арқылы жүретін дәрілік заттардың, мысалы, розувастатин сияқты кейбір статиндер мен ісікке қарсы кейбір дәрілік заттардың концентрациялары жоғарылауы мүмкін.

Өзара әрекеттесулерінің зерттеулерінде канаглифлозин тепе-тең жағдайда метформин, ішуге арналған контрацептивтер (этинилэстрадиол және левоноргестрол), глибенкламид, парацетамол, гидрохлоротиазид және варфарин фармакокинетикасына клиникалық мәнді ықпалын тигізбеген.

Дәрілік заттармен өзара әрекеттесуі/зертханалық зерттеулер нәтижелеріне ықпалы

1.5-АГ сандық анықтамасы

Инвокана® препаратын қолдану кезінде глюкозаның несеппен көп шығарылуы 1.5-ангидроглюциттің (1.5-АГ) төмендеп кеткен деңгейлерін анықтауға әкелуі мүмкін, соның нәтижесінде 1.5-АГ зерттеулері гликемияның бақылануын бағалау сенімділігін жояды. Осыған орай, 1.5-АГ сандық анықтамасы канаглифлозин алатын пациенттерде гликемияның бақылануын бағалау әдісі ретінде қолданылуы тиіс.

Толығырақ ақпарат алу үшін 1.5-АГ анықтауға арналған тест-жүйелердің нақтылы өндірушілерімен байланысу ұсынылады.

Айрықша нұсқаулар

Жалпы

1 типті қант диабеті бар пациенттерде канаглифлозин қолдану зерттелмеген, сондықтан оны осы санаттағы пациенттерге тағайындау ұсынылмайды.

Препаратты диабеттік кетоацидозды емдеу үшін пайдалануға болмайды, өйткені аталған клиникалық жағдайларда ондай емдеу тиімді болмайды.

Бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттерде қолдану

Канаглифлозин тиімділігі бүйрек функциясына байланысты және тиімділігі орташа айқын дәрежедегі бүйрек функциясы бұзылуы бар пациенттерде төмендейді және, дәлірек айтсақ, ауыр дәрежедегі бүйрек функциясы бұзылуы бар пациенттерде болмайды.

Есептелген шумақтық сүзіліс жылдамдығы < 60 мл/мин/ 1.73 м² немесе креатинин клиренсі < 60 мл/мин пациенттерде, жасушааралық сұйықтық көлемінің азаюымен байланысты, әсіресе, 300 мг дозаны қолданумен байланысты жағымсыз реакциялар (мысалы, постуральді бас айналу, ортостатикалық гипотензия, артериялық гипотензия) жиілігінің барынша жоғары екені белгілі болды. Бұдан басқа, осындай пациенттерде калий жоғарылаған жағдайлардың көбеюі және сарысулық креатининнің және қандағы мочевина азотының (ҚМА) өте жоғары деңгейлері тіркелген.

Осылайша, есептелген шумақтық сүзіліс жылдамдығы < 60 мл/мин / $1,73$ м² немесе креатинин клиренсі < 60 мл/мин пациенттерде канаглифлозин

дозасы күніне бір рет 100 мг дейін шектелуі тиіс, ал есептелген шумақтық сүзіліс жылдамдығы < 45 мл/мин / 1.73 м² немесе креатинин клиренсі < 45 мл/мин пациенттерде канаглифлозин қолданылмауы тиіс. Канаглифлозин ауыр дәрежедегі бүйрек функциясы бұзылуы бар (есептелген шумақтық сүзіліс жылдамдығы < 30 мл/мин/ 1.73 м² немесе креатинин клиренсі < 30 мл/мин) немесе абсолютті бүйрек жеткіліксіздігімен болатын жағдайларда зерттелмеген.

Бүйрек функциясына мониторинг жасау келесі үлгіде ұсынылады:

- Канаглифлозин қабылдау басталуына дейін және жылына кемінде бір рет, әріқарай

- Бүйрек функциясын кемітуі мүмкін қатарлас дәрілік заттар қабылдаудың басталуына дейін және кейіннен мезгіл-мезгіл

- Бүйрек функциясының бұзылуы орташаға жуықтайтын бүйрек үшін жылына, кем дегенде, 2-ден 4 ретке дейін. Егер бүйрек функциясы 45 мл/мин / 1.73 м² болып есептелген шумақтық сүзіліс жылдамдығынан немесе < 45 мл/мин креатинин клиренсінен тұрақты түрде төмен құлдыраса, канаглифлозинмен емдеу тоқтатылуы тиіс.

Дегидратациямен байланысты жағымсыз реакциялардың туындау қаупіне бейім пациенттерде қолдану

Әсер ету механизміне байланысты, канаглифлозин глюкозаның несеппен шығарылуының (ГНШ) артуы нәтижесінде осмостық диурезді туындатады, соның нәтижесінде тамырішілік көлем азаюы және артериялық қысым төмендеуі мүмкін. Канаглифлозиннің бақыланатын клиникалық зерттеулерінде дегидратациямен байланысты жағымсыз реакциялардың (мысалы, постуральді бас айналу, ортостатикалық гипотензия немесе гипотензия) пайда болу жиілігінің жоғарылауы 300 мг дозаны қолдану кезінде алғашқы үш ай ішінде жиірек байқалды.

Осы препаратты канаглифлозин-индукцияланған артериялық қысымның түсіп кетуі қауіп төндіруі мүмкін пациенттерде қолдану кезінде ерекше сақтық таныту керек. Әсіресе, еШСЖ < 60 мл/мин/ 1.73 м² болатын жүрек-қан тамыр жүйесі ауруларынан зардап шегетін пациенттерде, диуретиктер қабылдайтын гипотензиялық емнен өтетін және анамнезінде гипотензиясы бар пациенттерде немесе егде жастағы (65 жастағы және одан асқан) пациенттерде.

Канаглифлозинмен емделу басталған соң алғашқы 6 аптаның ішінде дегидратациямен байланысты, әдетте, еШСЖ аздап орташа төмендеуі байқалды. Тамырішілік көлемнің көбірек төмендеуіне сезімтал пациенттерде, бұл жоғарыда сипатталғандай, кейде еШСЖ ($> 30\%$) барынша елеулі төмендеуі анықталды, бірақ кейіннен еШСЖ жоғарылап, сирек жағдайларда канаглифлозинді уақытша тоқтату талап етілді.

Пациенттерге дегидратация симптомдарының пайда болуы туралы хабарлауға кеңес беру қажет. Канаглифлозин ілмекті диуретиктер қабылдайтын немесе жедел аурумен байланысты (асқазан-ішек ауруы сияқты) дегидратациядан зардап шегетін пациенттерге ұсынылмайды.

Инвокана® препаратын қабылдайтын пациенттер үшін дегидратацияға әкелуі мүмкін интеркуррентті оқиғалар (мысалы, асқазан-ішек жолының аурулары) басталған жағдайда сусыздану дәрежесін (мысалы, дене бойын тексеру, артериялық қысымды бақылау, зертханалық зерттеулер, соның ішінде бүйрек функциясын бағалау) және сарысу электролиттерінің деңгейлерін мұқият бақылау қажет. Инвокана® препаратымен ем кезінде дегидратация туындаған пациенттерде жағдайы қалыпқа түскенше Инвокана® препаратын уақытша тоқтату мәселесін қарастыру қажет. Препаратты тоқтатқан жағдайда глюкоза деңгейлерін жиірек бақылау ұсынылады.

Диабеттік кетоацидоз

Канаглифлозинді қоса, SGLT2 тежегіштерін қабылдаған пациенттердегі өмірге қаупі бар және өлім жағдайларын көрсететін ДКА жағдайларын қоса, диабеттік кетоацидоз (ДКА) дамуының сирек жағдайлары туралы хабарланған. Бірқатар жағдайларда қандағы глюкоза концентрациясының 14 ммоль/л (250 мг/дл) аспайтын орташа жоғарылауы бар атипиялық жай-күйі сипатталған. Канаглифлозиннің жоғарырақ дозаларын қабылдау аясында ДКА даму жиілігі белгісіз. Жүрек айнуын, құсуды, анорексия, іш ауыруын, айқын шөлді, тыныс алу қиналысын, сана шатасуын, әдеттен тыс қажу немесе ұйқышылдық сияқты спецификалық емес симптомдар дамыған жағдайда диабеттік кетоацидоздың даму қаупін ескеру керек. Бұл симптомдар туындаған жағдайда пациенттерді қандағы глюкоза деңгейіне байланыссыз, дереу кетоацидозға тексеру керек.

ДКА дамуына күдік болған жағдайда, сондай-ақ ол анықталған жағдайда пациенттер Инвокана® препаратымен емді дереу тоқтатуы керек. Ауқымды операциялық араласымдар немесе күрделі аурулары өршуі себепті ауруханаға жатқызылған пациенттерде емді уақытша тоқтату керек. Екі жағдайда да пациент жай-күйі тұрақтанғаннан кейін Инвокана® препаратымен емді жаңғыртуға болады. Инвокана® препаратымен емді бастар алдында кетоацидоз дамуына әкелуі мүмкін пациент анамнезінде аталған барлық факторларды ескеру керек.

Бұндай факторларға мыналар жатады:

- бета-жасушалар қоры сарқылуы (мысалы, С-пептид деңгейі төмен немесе латентті аутоиммундық диабеті бар ересектерде (LADA) 2 типті қант диабеті бар пациенттер немесе анамнезінде панкреатиті бар пациенттер)
- ас қабылдау шектелуіне байланысты немесе ауыр сусыздану туындататын жай-күй
- инсулин дозасы төмендетілген пациенттер
- жедел патология дамуына, хирургиялық араласым немесе алкогольді шамадан тыс қолдануға байланысты инсулин дозасын ұлғайту көрсетілген пациенттер

Бұндай пациенттерге SGLT2 тежегіштерін сақтықпен тағайындау керек. Барлық анық түрткі факторларды анықтағанға дейін және жойғанға дейін SGLT2 тежегіштерін қолдану аясында алдында ДКА дамыған жағдайда

SGLT2 тежегіштерімен емді жаңғырту ұсынылмайды.

1 типті қант диабеті бар пациенттерде канаглифлозиннің қауіпсіздігі және тиімділігі анықталмады және 1 типті қант диабеті бар пациенттерде Инвокана® препаратын қолдану ұсынылмайды. Клиникалық сынақтардың шектеулі деректері ДКА SGLT2 тежегіштерін қабылдайтын 1 типті қант диабеті бар пациенттерде жиі дамיתыны туралы айғақтайды.

Гематокрит жоғарылауы

Канаглифлозин қолдану кезінде гематокрит жоғарылауы байқалған, сондықтан гематокриті бұрыннан жоғары пациенттерде сақтық шарасы қадағалану керек.

Егде жастағы тұлғалар (≥ 65 жас)

Егде жастағы тұлғалар дегидратацияның едәуір жоғары қаупіне бейім болуы мүмкін, олар үлкен ықтималдықпен диуретиктер алады және оларда бүйрек функциясының бұзылуы жиірек байқалады. ≥ 75 жастағы пациенттерде канаглифлозин қолдану кезінде дегидратациямен байланысты жағымсыз реакциялардың (мысалы, постуральді бас айналу, ортостатикалық гипотензия, гипотония) туындауы туралы жиірек хабарланды. Бұдан басқа, осындай науқастарда өте елеулі еШСЖ төмендеуі хабарланған.

Жыныс мүшелерінің зеңді инфекциялары

Натрий-тәуелді 2 глюкоза котранспортері (SGLT2) арқылы ГНШ деңгейлерінің артуымен тежелісті жүзеге асыратын канаглифлозиннің әсер ету механизмімен байланысты, канаглифлозин қолданылған клиникалық зерттеулерде әйелдердегі вульвоқынаптық кандидоз және ерлердегі баланит немесе баланопостит жағдайлары хабарланды. Анамнезінде жыныс жолдарының зеңді инфекциялары бар ерлер мен әйелдерде инфекциялардың туындау ықтималдығы көбірек. Баланит немесе баланопостит, ең алдымен, бұрын сүндеттелмеген ерлерде байқалды. Сирек жағдайларда фимоздың пайда болуы хабарланды, ал кейде сүндеттеу орындалды. Жыныс ағзаларының зеңді инфекциялары бар пациенттердің көпшілігі медициналық қызметкердің тағайындауы бойынша жергілікті зеңге қарсы препараттар алған немесе оларды Инвокана® препаратын тоқтатпай-ақ өз бетінше пайдаланған.

Аяқтың ампутациясы

Қазір де жалғасып келе жатқан, жүрек-қан тамырлары ауруларымен (ЖҚА) 2 типті диабеті немесе жүрек-қан тамырлары ауруларының жоғары қаупі бар пациенттерде канаглифлозиннің ұзақ мерзімді клиникалық зерттеулерінде канаглифлозин алатын пациенттерде аяқ ампутациясының (негізінен аяқ башпайларының) жағдайларының жиілігі артқаны бақыланды.

Бұл реакцияның механизмі анықталмағандықтан ампутация қаупінің жалпы факторларынан басқа қауіп факторлары белгісіз. Дегенмен сақтандыру шаралары ретінде ампутацияның қаупі жоғарырақ пациенттерді аса мұқият бақылау керек және аяқтың профилактикалық жүйелі күтімінің маңыздылығы және адекватты гидратацияны демеу

туралы пациенттерге кеңес беру керек. Сондай-ақ аяқ терісінің ойық жаралануы, инфекция, остеомиелит немесе гангрена сияқты ампутацияға әкелетін реакциялар дамыған пациенттерде канаглифлозинмен емді тоқтату туралы мәселені қарастыру керек.

Жүрек жеткіліксіздігі

Нью-Йорк кардиологиялық қауымдастығының (NYHA) жіктемесі бойынша III класы жүрек жеткіліксіздігі бар тұлғаларда препаратты қолдану тәжірибесі шектеулі, ал NYHA бойынша IV класы жүрек жеткіліксіздігінде канаглифлозиннің клиникалық зерттеулері жүргізілмеген.

Несептің зертханалық зерттеуі

Инвокана[®] препаратын қабылдайтын пациенттерде канаглифлозиннің әсер ету механизмімен байланысты несептегі глюкоза анықталады.

Лактозаны көтере алмаушылық

Таблеткалар құрамында лактоза бар. Туа біткен галактозаны көтере алмаушылығы, лактоза жеткіліксіздігі немесе глюкоза және галактоза мальабсорбциясы синдромы бар пациенттерге бұл дәрілік препаратты қабылдауға болмайды.

Жүктілік

Канаглифлозинді жүкті әйелдердің пайдалануы туралы деректер жоқ. Инвокана[®] препаратын жүктілік кезінде қолдануға болмайды. Жүктілік анықталғанда Инвокана[®] препаратымен емдеу тоқтатылуы тиіс.

Бала емізу

Канаглифлозин және/немесе оның метаболиттерінің ана сүтіне бөлінуі белгісіз.

Жаңа туған нәрестелер/емшектегі балалар үшін қауіпін жоққа шығаруға болмайды. Инвокана[®] препаратын лактация кезеңінде қолдануға болмайды.

Фертильділік

Канаглифлозиннің адамның ұрпақ өрбіту функциясына әсері зерттелмеген.

Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Инвокана[®] препараты көлік құралын басқару және механизмдерді басқару қабілетіне әсер етпейді немесе мардымсыз әсер етеді.

Дегенмен де, пациенттер инсулинмен немесе инсулин секрециясының стимуляторларымен қосымша ем ретінде Инвокана[®] препаратын қолданғанда гипогликемия қаупінің болуы мүмкін екенінен, сондай-ақ постуральді бас айналу сияқты дегидратациямен байланысты жағымсыз реакциялардың туындау қаупінің артуынан хабардар болуы тиіс.

Артық дозалануы

1600 мг дейінгі дозаларда канаглифлозинді бір рет қолдану және 2 типті қант диабеті бар пациенттерде 12 апта бойы күніне екі рет 300 мг дозада канаглифлозин қолдану жалпы жақсы көтерімді болды.

Емі

Препаратпен артық дозалану жағдайында стандартты демеуші ем жүргізу, мысалы, асқазан-ішек жолынан сіңбеген затты шығаруға бағытталған шаралар қабылдау, пациенттің клиникалық жағдайын бақылау және клиникалық жағдайына қарай медициналық көмек көрсету мақсатқа сай. Канаглифлозин мардымсыз дәрежеде ғана 4 сағаттық гемодиализ сеансы кезінде шығарылған. Канаглифлозин перитонеальді диализ кезінде шығарылады деп жорамалданбайды.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Поливинилхлоридті үлбірден және алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға 10 таблеткадан салады.

Пішінді 3 қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

Сақтау шарттары

30 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

2 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші/қаптаушы

Янссен-Силаг С.п.А., Италия

Колоньо-Монцезе, Милан, М. Буонаротти к-сі 23

Тіркеу куәлігінің иесі:

«Джонсон & Джонсон» ЖШҚ, Ресей.

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттың сапасына қатысты шағымдар (ұсыныстар) қабылдайтын және дәрілік заттың қауіпсіздігінің тіркеуден кейінгі қадағалануына жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері

Қазақстан Республикасындағы «Джонсон & Джонсон» ЖШҚ филиалы

050040, Алматы қ., Тимирязев к-сі, 42, № 23 «А» павильон

Тел.: +7 (727) 356 88 11

e-mail: DrugSafetyKZ@its.jnj.com