

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Inвокana 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Inвокana 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Inвокana 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει ημιυδρική καναγλιφλοζίνη, που ισοδυναμεί με 100 mg καναγλιφλοζίνης.

*Έκδοχο(α) με γνωστή δράση*

Κάθε δισκίο περιέχει 39,2 mg λακτόζης.

Inвокana 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει ημιυδρική καναγλιφλοζίνη, που ισοδυναμεί με 300 mg καναγλιφλοζίνης.

*Έκδοχο(α) με γνωστή δράση*

Κάθε δισκίο περιέχει 117,78 mg λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Inвокana 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Το δισκίο είναι κίτρινο, σε σχήμα καψακίου, μήκους 11 mm περίπου, άμεσης αποδέσμευσης και επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, με την ένδειξη «CFZ» στη μία πλευρά και το «100» στην άλλη πλευρά.

Inвокana 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Το δισκίο είναι λευκό, σε σχήμα καψακίου, μήκους 17 mm περίπου, άμεσης αποδέσμευσης και επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, με την ένδειξη «CFZ» στη μία πλευρά και το «300» στην άλλη πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Inвокana ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων με ανεπαρκώς ελεγχόμενο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ως επικουρική θεραπεία σε δίαιτα και άσκηση:

- ως μονοθεραπεία όταν η μετφορμίνη θεωρείται ακατάλληλη λόγω δυσανεξίας ή αντενδείξεων
- σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία του διαβήτη.

Για τα αποτελέσματα των μελετών όσον αφορά στον συνδυασμό θεραπειών, στις επιδράσεις στον γλυκαιμικό έλεγχο, στα καρδιαγγειακά και νεφρικά επεισόδια, καθώς και τους πληθυσμούς που μελετήθηκαν, βλέπε παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.1.

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση έναρξης της καναγλιφλοζίνης είναι 100 mg μία φορά την ημέρα. Σε ασθενείς που ανέχονται την καναγλιφλοζίνη 100 mg μία φορά την ημέρα και έχουν εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR)  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ή CrCl  $\geq 60$  ml/min και χρειάζονται αυστηρότερο γλυκαιμικό έλεγχο, η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 300 mg μία φορά την ημέρα (βλέπε παράγραφο 4.4). Για συστάσεις σχετικά με την προσαρμογή της δόσης βάσει του eGFR, ανατρέξτε στον πίνακα 1.

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν αυξάνεται η δόση σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 75$  ετών, σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή σε άλλους ασθενείς για τους οποίους η αρχική διούρηση που επάγεται από την καναγλιφλοζίνη προκαλεί κίνδυνο (βλέπε παράγραφο 4.4). Σε ασθενείς με ενδείξεις μείωσης όγκου, συνιστάται διόρθωση αυτής της κατάστασης πριν από την έναρξη της καναγλιφλοζίνης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Όταν η καναγλιφλοζίνη χρησιμοποιείται ως επιπρόσθετη θεραπεία με ινσουλίνη ή με κάποιο εκκριταγωγό της ινσουλίνης (π.χ. σουλφονυλουρία), μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης χαμηλότερης δόσης ινσουλίνης ή εκκριταγωγού της ινσουλίνης για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης υπογλυκαιμίας (βλέπε παραγράφους 4.5 και 4.8).

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι (ηλικίας $\geq 65$ ετών)*

Ηνεφρική λειτουργία και κίνδυνος μείωσης του όγκου πρέπει να λαμβάνονται υπόψη (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Για τη θεραπεία της διαβητικής νεφροπάθειας, ως επιπρόσθετη θεραπεία με την καθιερωμένη αγωγή (π.χ. ACE-αναστολείς ή ARB), πρέπει να χρησιμοποιείται δόση καναγλιφλοζίνης 100 mg μία φορά την ημέρα (βλέπε πίνακα 1). Καθώς η αποτελεσματικότητα της καναγλιφλοζίνης στη μείωση της γλυκαιμίας είναι ελαττωμένη σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και πιθανώς απύουσα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, εάν απαιτείται περαιτέρω γλυκαιμικός έλεγχος, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσθήκης άλλων αντιπεργλυκαιμικών παραγόντων. Για συστάσεις σχετικά με την προσαρμογή της δόσης βάσει του eGFR, ανατρέξτε στον πίνακα 1.

**Πίνακας 1: Συστάσεις για την προσαρμογή της δόσης<sup>α</sup>**

eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) ή CrCl (ml/min)	Συνολική ημερήσια δόση καναγλιφλοζίνης
$\geq 60$	Έναρξη με 100 mg.  Εάν η δόση των 100 mg γίνεται ανεκτή από τον ασθενή και απαιτείται επιπλέον γλυκαιμικός έλεγχος, η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 300 mg.
30 έως $< 60^{\beta}$	Χρήση 100 mg.
$< 30^{\beta, \gamma}$	Συνέχιση με 100 mg για ασθενείς που λαμβάνουν ήδη Invokana <sup>δ</sup> .  Δεν θα πρέπει να γίνεται έναρξη θεραπείας με Invokana.

<sup>α</sup> Βλέπε παραγράφους 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2.

<sup>β</sup> Εάν απαιτείται περαιτέρω γλυκαιμικός έλεγχος, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσθήκης άλλων αντιπεργλυκαιμικών παραγόντων

<sup>γ</sup> Με λόγο αλβουμίνης/κρεατινίνης ούρων  $> 300$  mg/g

<sup>δ</sup> Συνέχιση της χορήγησης της δόσης μέχρι την αιμοκάθαρση ή τη μεταμόσχευση νεφρού.

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Η καναγλιφλοζίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και δεν συνιστάται για χρήση σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.2).

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της καναγλιφλοζίνης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόματεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση

Το InvoKana πρέπει να λαμβάνεται από στόματος μία φορά την ημέρα, κατά προτίμηση πριν από το πρώτο γεύμα της ημέρας. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα.

Αν παραληφθεί μία δόση, πρέπει να ληφθεί αμέσως μόλις το θυμηθεί ο ασθενής, ωστόσο, δεν πρέπει να λαμβάνεται διπλή δόση την ίδια ημέρα.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναγράφονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Η αποτελεσματικότητα της καναγλιφλοζίνης στον γλυκαιμικό έλεγχο εξαρτάται από τη νεφρική λειτουργία και μειώνεται σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ενώ ενδέχεται να είναι απύσχα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Αναφέρθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με μείωση του όγκου (π.χ. ζάλη θέσης, ορθοστατική υπόταση, υπόταση) σε ασθενείς με  $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  ή  $CrCl < 60 \text{ ml/min}$ , ιδίως με τη δόση των 300 mg. Επίσης, σε αυτούς τους ασθενείς αναφέρθηκαν περισσότερα συμβάντα αυξημένων επιπέδων καλίου και μεγαλύτερες αυξήσεις των επιπέδων της κρεατινίνης ορού και του αζώτου ουρίας αίματος (BUN) (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ως εκ τούτου, η δόση της καναγλιφλοζίνης πρέπει να περιορίζεται στα 100 mg μία φορά την ημέρα σε ασθενείς με  $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  ή  $CrCl < 60 \text{ ml/min}$  (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ανεξαρτήτως του προθεραπευτικού  $eGFR$ , οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με καναγλιφλοζίνη παρουσίασαν αρχική μείωση του  $eGFR$ , η οποία στη συνέχεια μετριάστηκε με την πάροδο του χρόνου (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.1).

Συνιστάται παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας ως εξής:

- Πριν από την έναρξη της καναγλιφλοζίνης και τουλάχιστον ετησίως, μετέπειτα (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.8, 5.1, και 5.2)
- Πριν από την έναρξη συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να μειώσουν τη νεφρική λειτουργία και ανά τακτά χρονικά διαστήματα μετέπειτα.

Υπάρχει εμπειρία με την καναγλιφλοζίνη για τη θεραπεία της διαβητικής νεφροπάθειας ( $eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), με και χωρίς λευκωματουρία. Παρόλο που ωφελήθηκαν αμφότερες οι ομάδες ασθενών, οι ασθενείς με λευκωματουρία μπορεί να ωφεληθούν περισσότερο από τη θεραπεία με καναγλιφλοζίνη.

## Χρήση σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που συσχετίζονται με μείωση όγκου

Λόγω του μηχανισμού δράσης της, η καναγλιφλοζίνη, με την αύξηση της απέκκρισης της γλυκόζης στα ούρα (UGE), προκαλεί ωσμωτική διούρηση, η οποία μπορεί να επιφέρει μείωση του ενδαγγειακού όγκου και μείωση της αρτηριακής πίεσης (βλέπε παράγραφο 5.1). Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες της καναγλιφλοζίνης, αυξήσεις στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με μείωση του όγκου (π.χ. ζάλη θέσης, ορθοστατική υπόταση ή υπόταση) παρατηρήθηκαν πιο συχνά με τη δόση των 300 mg και εμφανίστηκαν πιο συχνά κατά τους πρώτους τρεις μήνες (βλέπε παράγραφο 4.8).

Πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή σε ασθενείς στους οποίους η μείωση της αρτηριακής πίεσης που επάγει η καναγλιφλοζίνη μπορεί να ενέχει κίνδυνο. Σε αυτούς περιλαμβάνονται ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, ασθενείς με eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ασθενείς που λαμβάνουν αντιυπερτασική θεραπεία και έχουν ιστορικό υπότασης, ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά ή ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών) (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8).

Λόγω της μείωσης του όγκου, παρατηρήθηκαν γενικά μικρές μειώσεις του eGFR εντός των πρώτων 6 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας με καναγλιφλοζίνη. Σε ασθενείς που ήταν επιρρεπείς σε μεγαλύτερες μειώσεις του ενδαγγειακού όγκου, όπως περιγράφεται ανωτέρω, υπήρχαν περιπτώσεις που παρατηρήθηκαν μεγαλύτερες μειώσεις του eGFR (> 30%), ο οποίος στη συνέχεια βελτιώθηκε και όχι συχνά χρειάστηκε διακοπή της θεραπείας με την καναγλιφλοζίνη (βλέπε παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται να αναφέρουν τα συμπτώματα μείωσης του όγκου. Η καναγλιφλοζίνη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά αγκύλης (βλέπε παράγραφο 4.5) ή σε ασθενείς που εμφανίζουν μείωση του όγκου, π.χ., λόγω οξείας νόσου (όπως γαστρεντερική νόσος).

Σε ασθενείς που λαμβάνουν καναγλιφλοζίνη, στην περίπτωση συνοδών παθήσεων που μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση του όγκου (όπως μία γαστρεντερική νόσος), συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της κατάστασης του όγκου (π.χ. κλινική εξέταση, μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης, εργαστηριακές εξετάσεις συμπεριλαμβανομένων των ελέγχων της νεφρικής λειτουργίας) και των ηλεκτρολυτών ορού. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας με καναγλιφλοζίνη σε ασθενείς που εμφανίζουν μείωση του όγκου υπό θεραπεία με καναγλιφλοζίνη έως ότου διορθωθεί η κατάσταση. Σε περίπτωση διακοπής της θεραπείας, πρέπει να εξετάζεται η πιο συχνή παρακολούθηση της γλυκόζης.

## Διαβητική κετοξέωση

Σπάνιες περιπτώσεις διαβητικής κετοξέωσης (ΔΚΟ), συμπεριλαμβανομένων απειλητικών για τη ζωή και με θανατηφόρο κατάληξη περιπτώσεων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς SGLT2, συμπεριλαμβανομένης της καναγλιφλοζίνης. Σε μία σειρά περιπτώσεων, η εικόνα της κατάστασης ήταν άτυπη με μόνο μέτρια αυξημένες τιμές γλυκόζης αίματος, κάτω των 14 mmol/L (250 mg/dl). Δεν είναι γνωστό εάν η ΔΚΟ είναι πιο πιθανό να συμβεί με υψηλότερες δόσεις καναγλιφλοζίνης. Ο κίνδυνος για ΔΚΟ φαίνεται να είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, οι οποίοι χρήζουν ινσουλίνης.

Ο κίνδυνος διαβητικής κετοξέωσης πρέπει να εξετάζεται σε περίπτωση μη ειδικών συμπτωμάτων όπως ναυτία, έμετος, ανορεξία, κοιλιακό άλγος, υπερβολική δίψα, δυσκολία στην αναπνοή, σύγχυση, ασυνήθιστη κόπωση ή υπνηλία. Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για κετοξέωση αμέσως εάν εμφανιστούν αυτά τα συμπτώματα, ανεξάρτητα από το επίπεδο της γλυκόζης στο αίμα.

Σε ασθενείς στους οποίους υπάρχει υποψία ή διάγνωση ΔΚΟ, η θεραπεία με καναγλιφλοζίνη θα πρέπει να διακοπεί αμέσως.

Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που νοσηλεύονται για μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις ή οξείες σοβαρές ιατρικές παθήσεις. Στην περίπτωση των ασθενών αυτών συνιστάται η

παρακολούθηση των κετονών μέσω του αίματος παρά μέσω των ούρων. Μπορεί να γίνει επανέναρξη της θεραπείας με καναγλιφλοζίνη αφού οι τιμές των κετονών έχουν ομαλοποιηθεί και η κατάσταση του ασθενούς έχει σταθεροποιηθεί.

Πριν από την έναρξη καναγλιφλοζίνης, θα πρέπει να αξιολογούνται παράγοντες στο ιστορικό του ασθενούς που μπορεί να προδιαθέτουν σε κετοξέωση.

Στους ασθενείς που ενδέχεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο ΔΚΟ περιλαμβάνονται εκείνοι με μικρό απόθεμα λειτουργικών β-κυττάρων (π.χ., ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 με χαμηλό C-πεπτιδίο ή λανθάνοντα αυτοάνοσο διαβήτη των ενηλίκων (LADA) ή ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας), ασθενείς με παθήσεις που οδηγούν σε περιορισμένη πρόσληψη τροφής ή σοβαρή αφυδάτωση, ασθενείς για τους οποίους οι δόσεις ινσουλίνης είναι μειωμένες και ασθενείς με αυξημένες ανάγκες σε ινσουλίνη λόγω οξείας νόσου, χειρουργικής επέμβασης ή κατάχρησης αλκοόλ. Οι αναστολείς SGLT2 θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Επανάρξη της θεραπείας με αναστολέα SGLT2 σε ασθενείς με προηγούμενη ΔΚΟ ενώ βρίσκονταν σε θεραπεία με αναστολέα SGLT2 δεν συνιστάται, εκτός εάν έχει ταυτοποιηθεί και επιλυθεί κάποιος άλλος σαφής αιτιολογικός παράγοντας.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της καναγλιφλοζίνης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 δεν έχουν τεκμηριωθεί και η καναγλιφλοζίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών με διαβήτη τύπου 1. Περιορισμένα δεδομένα από κλινικές μελέτες υποδηλώνουν συχνή εμφάνιση ΔΚΟ όταν ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς SGLT2.

#### Ακρωτηριασμοί κάτω άκρων

Σε μακροχρόνιες κλινικές μελέτες της καναγλιφλοζίνης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο (CVD) ή με τουλάχιστον 2 παράγοντες κινδύνου για CVD, το Inokana συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ακρωτηριασμού κάτω άκρου έναντι του εικονικού φαρμάκου (0,63 έναντι 0,34 συμβάντων ανά 100 ασθενο-έτη, αντίστοιχα) και η αύξηση αυτή σημειώθηκε κυρίως στο δάκτυλο του άκρου ποδός και στο μεσαίο τμήμα του άκρου ποδός (βλέπε παράγραφο 4.8). Σε μία μακροχρόνια κλινική μελέτη σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον κίνδυνο ακρωτηριασμού κάτω άκρου στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με καναγλιφλοζίνη 100 mg συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Στη μελέτη αυτή εφαρμόστηκαν τα προληπτικά μέτρα που περιγράφονται παρακάτω. Καθώς δεν έχει τεκμηριωθεί ένας υποκείμενος μηχανισμός, οι παράγοντες κινδύνου, εκτός των γενικών παραγόντων κινδύνου, για τον ακρωτηριασμό δεν είναι γνωστοί.

Πριν από την έναρξη του Inokana, εξετάστε παράγοντες στο ιστορικό του ασθενούς που μπορεί να αυξάνουν τον κίνδυνο για ακρωτηριασμό. Ως προληπτικά μέτρα, θα πρέπει να εξετάζονται η προσεκτική παρακολούθηση των ασθενών υψηλότερου κινδύνου για περιπτώσεις ακρωτηριασμού και η ενημέρωση των ασθενών σχετικά με τη σημασία της συστηματικής προληπτικής φροντίδας των ποδιών και της διατήρησης επαρκούς ενυδάτωσης. Επίσης, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με Inokana σε ασθενείς που εμφανίζουν καταστάσεις που μπορεί να προηγούνται του ακρωτηριασμού, όπως έλκος δέρματος κάτω άκρου, λοίμωξη, οστεομυελίτιδα ή γάγγραινα.

#### Νεκρωτική περιτονίτιδα του περινέου (γάγγραινα του Fournier)

Έχουν αναφερθεί περιστατικά νεκρωτικής περιτονίτιδας του περινέου (γνωστής και ως γάγγραινα του Fournier) μετά την κυκλοφορία στην αγορά, σε γυναίκες και άνδρες ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς SGLT2. Πρόκειται για σπάνιο, αλλά σοβαρό και δυνητικά απειλητικό για τη ζωή συμβάν που χρήζει επείγουσας χειρουργικής επέμβασης και θεραπείας με αντιβιοτικά.

Συνιστάται στους ασθενείς να αναζητήσουν ιατρική βοήθεια, εάν παρουσιάσουν συμπτώματα άλγους, ευαισθησίας, ερυθρίματος ή οιδήματος στην περιοχή των γεννητικών οργάνων ή του περινέου σε συνδυασμό με πυρετό ή κακουχία. Να έχετε υπόψη σας ότι ενδέχεται να παρουσιαστεί λοίμωξη του

ουρογεννητικού συστήματος ή απόστημα του περινέου πριν από τη νεκρωτική περιτονίτιδα. Εάν υπάρχει υπόνοια γάγγραινας του Fournier, θα πρέπει να διακοπεί η χορήγηση του Invokana και να προγραμματιστεί άμεση θεραπεία (συμπεριλαμβανομένων αντιβιοτικών και χειρουργικού καθαρισμού).

### Αυξημένος αιματοκρίτης

Παρατηρήθηκε αύξηση του αιματοκρίτη με θεραπεία με καναγλιφλοζίνη (βλέπε παράγραφο 4.8), συνεπώς συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση σε ασθενείς με ήδη υψηλό αιματοκρίτη.

### Ηλικιωμένοι (ηλικίας $\geq 65$ ετών)

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο μείωσης του όγκου, έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να λάβουν θεραπεία με διουρητικά και να έχουν επιβαρυσμένη νεφρική λειτουργία. Σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 75$  ετών αναφέρθηκε υψηλότερη επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με μείωση του όγκου (π.χ. ζάλη θέσης, ορθοστατική υπόταση, υπόταση). Επίσης σε αυτούς τους ασθενείς αναφέρθηκαν μεγαλύτερες μειώσεις του eGFR (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8).

### Μυκητιασικές λοιμώξεις γεννητικών οργάνων

Σε συμφωνία με το μηχανισμό δράσης της αναστολής του συμμεταφορέα νατρίου/γλυκόζης 2 (SGLT2) με αυξημένη UGE, σε κλινικές μελέτες με καναγλιφλοζίνη αναφέρθηκε αιδοιοκολπική καντιντίαση σε γυναίκες και βαλανίτιδα ή βαλανοποσθίτιδα σε άνδρες (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι άνδρες και οι γυναίκες με ιστορικό μυκητιασικών λοιμώξεων των γεννητικών οργάνων είχαν μεγαλύτερες πιθανότητες να αναπτύξουν λοίμωξη. Η βαλανίτιδα ή η βαλανοποσθίτιδα παρουσιάστηκαν κυρίως σε άνδρες που δεν είχαν υποβληθεί σε περιτομή και, σε ορισμένες περιπτώσεις οδήγησαν σε φίμωση και/ή σε περιτομή. Η πλειοψηφία των μυκητιασικών λοιμώξεων των γεννητικών οργάνων αντιμετωπίστηκε με τοπική αντιμυκητιασική θεραπεία, η οποία είτε συνταγογραφήθηκε από επαγγελματία υγείας είτε χορηγήθηκε από τον ίδιο τον ασθενή ενώ συνεχιζόταν η θεραπεία με Invokana.

### Ουρολοιμώξεις

Έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία περιστατικά περίπλοκων ουρολοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας και της ουροσήψης, σε ασθενείς που λάμβαναν καναγλιφλοζίνη, τα οποία συχνά οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας. Στους ασθενείς με περίπλοκες ουρολοιμώξεις, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της καναγλιφλοζίνης.

### Καρδιακή ανεπάρκεια

Η εμπειρία σε ασθενείς σταδίου III σύμφωνα με τα κριτήρια της Καρδιολογικής Εταιρείας της Νέας Υόρκης (NYHA) είναι περιορισμένη και δεν υπάρχει εμπειρία σε κλινικές μελέτες με καναγλιφλοζίνη σε ασθενείς σταδίου IV κατά NYHA.

### Εργαστηριακές αξιολογήσεις ούρων

Λόγω του μηχανισμού δράσης της, η ανάλυση ούρων των ασθενών που λαμβάνουν καναγλιφλοζίνη θα είναι θετική για γλυκόζη.

### Δυσανεξία στη λακτόζη

Τα δισκία περιέχουν λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

## Νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol/νατρίου(23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

### Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

#### Διουρητικά

Η καναγλιφλοζίνη μπορεί να λειτουργήσει προσθετικά στην επίδραση των διουρητικών και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης αφυδάτωσης και υπότασης (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Ινσουλίνη και εκκριταγωγά της ινσουλίνης

Η ινσουλίνη και τα εκκριταγωγά της ινσουλίνης, όπως οι σουλφονουλινίες, μπορεί να προκαλέσουν υπογλυκαιμία. Συνεπώς, ενδεχομένως να απαιτείται χαμηλότερη δόση ινσουλίνης ή εκκριταγωγού της ινσουλίνης προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την καναγλιφλοζίνη (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8).

### Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

#### Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην καναγλιφλοζίνη

Ο μεταβολισμός της καναγλιφλοζίνης γίνεται κατά κύριο λόγο μέσω γλυκουρονικής σύζευξης με τη μεσολάβηση της UDP-γλυκουρονοσυλτρανσφεράσης 1A9 (UGT1A9) και της 2B4 (UGT2B4). Η καναγλιφλοζίνη μεταφέρεται μέσω της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (Ρ-gp) και της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP).

Οι επαγωγείς ενζύμων (όπως το υπερικό ή βαλσαμόχορτο [*Hypericum perforatum*], η ριφαμπικίνη, τα βαρβιτουρικά, η φαιντοΐνη, η καρβαμαζεπίνη, η ριτοναβίρη και η εφαιβιρένζη) ενδέχεται να μειώσουν την έκθεση στην καναγλιφλοζίνη. Μετά από συγχορήγηση καναγλιφλοζίνης με ριφαμπικίνη (έναν επαγωγέα διαφόρων ενεργών μεταφορέων και ενζύμων μεταβολισμού φαρμακευτικών προϊόντων), παρατηρήθηκαν μειώσεις της συστηματικής έκθεσης (AUC) και της μέγιστης συγκέντρωσης ( $C_{max}$ ) της καναγλιφλοζίνης κατά 51% και 28%. Αυτές οι μειώσεις της έκθεσης στην καναγλιφλοζίνη μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα.

Αν πρέπει να συγχορηγηθεί ένας συνδυασμένος επαγωγέας αυτών των ενζύμων UGT και των πρωτεϊνών-μεταφορέων με την καναγλιφλοζίνη, απαιτείται παρακολούθηση του γλυκαιμικού ελέγχου προκειμένου να επιβεβαιωθεί ότι η ανταπόκριση στην καναγλιφλοζίνη είναι κατάλληλη. Αν πρέπει να συγχορηγηθεί ένας επαγωγέας αυτών των ενζύμων UGT με την καναγλιφλοζίνη, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης σε 300 mg μία φορά την ημέρα εάν οι ασθενείς ανέχονται ήδη την μία φορά την ημέρα χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη των 100 mg, έχουν  $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  ή  $CrCl > 60 \text{ ml/min}$  και χρειάζονται πρόσθετο γλυκαιμικό έλεγχο. Πρέπει να εξετάζονται άλλες θεραπείες μείωσης της γλυκόζης σε ασθενείς με  $eGFR 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  έως  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  ή  $CrCl 45 \text{ ml/min}$  έως  $< 60 \text{ ml/min}$ , οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα καναγλιφλοζίνη 100 mg και θεραπεία με έναν επαγωγέα του ενζύμου UGT και χρειάζονται πρόσθετο γλυκαιμικό έλεγχο (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Η χολεστυραμίνη μπορεί ενδεχομένως να μειώσει την έκθεση στην καναγλιφλοζίνη. Η λήψη της δόσης της καναγλιφλοζίνης πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή 4-6 ώρες μετά τη χορήγηση δεσμευτικών των χολικών οξέων για την ελαχιστοποίηση της ενδεχόμενης επίδρασης στην απορρόφησή τους.

Μελέτες αλληλεπίδρασης υποδεικνύουν ότι η φαρμακοκινητική της καναγλιφλοζίνης δεν μεταβάλλεται από τη μετορφίνη, την υδροχλωροθειαζίδη, τα από στόματος λαμβανόμενα



αντισπληπτικά (αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη), την κυκλοσπορίνη και/ή την προβενεσίδη.

#### Επιδράσεις της καναγλιφλοζίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

##### Διγοξίνη

Ο συνδυασμός της καναγλιφλοζίνης 300 mg χορηγούμενης μία φορά την ημέρα για διάστημα 7 ημερών με εφάπαξ δόση διγοξίνης 0,5 mg ακολουθούμενος από 0,25 mg ημερησίως για διάστημα 6 ημερών οδήγησε σε 20% αύξηση της AUC και 36% αύξηση της  $C_{max}$  της διγοξίνης, γεγονός που πιθανώς οφείλεται σε αναστολή της P-gp. Η καναγλιφλοζίνη έχει παρατηρηθεί ότι αναστέλλει την P-gp *in vitro*. Οι ασθενείς που λαμβάνουν διγοξίνη ή άλλες καρδιακές γλυκοσίδες (π.χ. διγίτοξίνη) πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα.

##### Δαβιγατράνη

Η επίδραση της ταυτόχρονης χορήγησης της καναγλιφλοζίνης (ασθενής αναστολέας της P-gp) στην ετεξλική δαβιγατράνη (υπόστρωμα της P-gp) δεν έχει μελετηθεί. Καθώς οι συγκεντρώσεις της δαβιγατράνης μπορεί να αυξηθούν παρουσία καναγλιφλοζίνης, απαιτείται παρακολούθηση (διερεύνηση για σημεία αιμορραγίας ή αναιμίας) όταν η δαβιγατράνη συνδυάζεται με την καναγλιφλοζίνη.

##### Σιμβαστατίνη

Ο συνδυασμός της καναγλιφλοζίνης 300 mg χορηγούμενης μία φορά την ημέρα για διάστημα 6 ημερών με εφάπαξ δόση σιμβαστατίνης (υπόστρωμα του CYP3A4) 40 mg οδήγησε σε 12% αύξηση της AUC και σε 9% αύξηση της  $C_{max}$  της σιμβαστατίνης, καθώς και σε 18% αύξηση της AUC και 26% αύξηση της  $C_{max}$  του οξέος της σιμβαστατίνης. Οι αυξήσεις της έκθεσης της σιμβαστατίνης και του οξέος της σιμβαστατίνης δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές.

Η αναστολή της BCRP από την καναγλιφλοζίνη δεν μπορεί να αποκλειστεί στο εντερικό επίπεδο και συνεπώς μπορεί να υπάρξει αυξημένη έκθεση για φαρμακευτικά προϊόντα που μεταφέρονται από την BCRP, π.χ. ορισμένες στατίνες όπως η ροσουβαστατίνη και ορισμένα αντικαρκινικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Σε μελέτες αλληλεπίδρασης, η καναγλιφλοζίνη σε σταθερή κατάσταση δεν παρουσίασε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της μετοφορμίνης, των από στόματος λαμβανόμενων αντισπληπτικών (αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη), της γλιβενκλαμίδης, της παρακεταμόλης, της υδροχλωροθειαζίδης ή της βαρφαρίνης.

#### Αλληλεπίδραση φαρμακευτικού προϊόντος/εργαστηριακής δοκιμασίας

##### 1,5-AG δοκιμασία

Αυξήσεις στην απέκκριση γλυκόζης στα ούρα με το InvoKana μπορούν να μειώσουν ψευδώς τα επίπεδα της 1,5-ανδρογλυκικόλης (1,5-AG) και να κάνουν τις τιμές της 1,5-AG μη αξιόπιστες για την εκτίμηση του γλυκαιμικού ελέγχου. Επομένως, οι δοκιμασίες 1,5-AG δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς που λαμβάνουν καναγλιφλοζίνη. Για περισσότερες λεπτομέρειες, είναι προτιμότερο να επικοινωνήσετε με το συγκεκριμένο παρασκευαστή της 1,5-AG δοκιμασίας.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα από τη χρήση της καναγλιφλοζίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Η καναγλιφλοζίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με καναγλιφλοζίνη πρέπει να διακόπτεται.

## Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η καναγλιφλοζίνη και/ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της καναγλιφλοζίνης/των μεταβολιτών στο γάλα, καθώς και φαρμακολογικά επαγόμενες επιδράσεις σε θηλάζοντες νεογέννητους και νεαρούς αρουραίους που εκτέθηκαν σε καναγλιφλοζίνη (βλέπε παράγραφο 5.3). Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τα νεογέννητα/νεογνά. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται η καναγλιφλοζίνη κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

## Γονιμότητα

Η επίδραση της καναγλιφλοζίνης στη γονιμότητα του ανθρώπου δεν έχει μελετηθεί. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα σε μελέτες σε ζώα (βλέπε παράγραφο 5.3).

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η καναγλιφλοζίνη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας όταν η καναγλιφλοζίνη χρησιμοποιείται ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ινσουλίνη ή σε κάποιο εκκριταγωγό της ινσουλίνης, καθώς και για τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με μείωση του όγκου, όπως η ζάλη θέσης (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8).

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια της καναγλιφλοζίνης αξιολογήθηκε σε 22.645 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, συμπεριλαμβανομένων 13.278 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με καναγλιφλοζίνη και 9.367 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με συγκριτικό παράγοντα σε 15 διπλά τυφλές, ελεγχόμενες, φάσης 3 και φάσης 4 κλινικές μελέτες. Συνολικά, 10.134 ασθενείς έλαβαν θεραπεία σε δύο ειδικές για το καρδιαγγειακό μελέτες, με μέση διάρκεια έκθεσης 149 εβδομάδες (223 εβδομάδες στην CANVAS και 94 εβδομάδες στην CANVAS-R) και 8.114 ασθενείς έλαβαν θεραπεία σε 12 διπλά τυφλές, ελεγχόμενες κλινικές μελέτες φάσης 3 και φάσης 4, με μέση διάρκεια έκθεσης 49 εβδομάδες. Σε μία ειδική μελέτη νεφρικών εκβάσεων, συνολικά 4.397 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια είχαν μέση διάρκεια έκθεσης 115 εβδομάδες.

Η κύρια αξιολόγηση της ασφάλειας και της ανοχής διεξήχθη σε μία συγκεντρωτική ανάλυση (n = 2.313) τεσσάρων, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών μελετών διάρκειας 26 εβδομάδων (μονοθεραπεία και επιπρόσθετη θεραπεία με μετφορμίνη, μετφορμίνη και μία σουλφονουρία και μετφορμίνη και πιογλιταζόνη). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν συχνότερα κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν υπογλυκαιμία σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή σουλφονουρία, αιδοιοκολπική καντιντίαση, ουρολοίμωξη και πολυουρία ή πολλακιουρία (δηλ., συχουρία). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή σε ποσοστό  $\geq 0,5\%$  του συνόλου των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με καναγλιφλοζίνη σε αυτές τις μελέτες ήταν η αιδοιοκολπική καντιντίαση (0,7% των γυναικών ασθενών) και η βαλανίτιδα ή βαλανοποσθίτιδα (0,5% των ανδρών ασθενών). Επιπρόσθετες αναλύσεις της ασφάλειας (συμπεριλαμβανομένων των μακροχρόνιων δεδομένων) διεξήχθησαν σε δεδομένα από ολόκληρο το πρόγραμμα της καναγλιφλοζίνης (ελεγχόμενες με εικονικό και δραστικό παράγοντα μελέτες) για την αξιολόγηση των αναφερόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών προκειμένου να προσδιοριστούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες (πίνακας 2) (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον πίνακα 2 βασίζονται στη συγκεντρωτική ανάλυση των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο και των ελεγχόμενων με δραστικό παράγοντα μελετών που περιγράφονται

παραπάνω. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μετά την παγκόσμια κυκλοφορία της καναγλιφλοζίνης συμπεριλαμβάνονται επίσης σε αυτόν τον πίνακα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται παρακάτω ταξινομούνται κατά συχνότητα και κατηγορία συστήματος. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται σύμφωνα με τη χρήση της παρακάτω σύμβασης: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

**Πίνακας 2: Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών (MedDRA) από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο<sup>α</sup> και ελεγχόμενες με δραστικό παράγοντα μελέτες<sup>α</sup> και από εμπειρία μετά την κυκλοφορία**

Κατηγορία/οργανικό σύστημα Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>	
πολύ συχνές συχνές  μη γνωστές	Αιδοιοκολπική καντιντίαση <sup>β,1</sup> Βαλανίτιδα ή βαλανοποσθίτιδα <sup>β</sup> , <sup>κ</sup> , Ουρολοίμωξη <sup>γ</sup> (πυελονεφρίτιδα και ουροσφήνη έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου) Νεκρωτική περιτονίτιδα του περινέου (γάγγραινα του Fournier) <sup>δ</sup>
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	
σπάνιες	Αναφυλακτική αντίδραση
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
πολύ συχνές  όχι συχνές σπάνιες	Υπογλυκαιμία σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή σουλφονουρία <sup>γ</sup> Αφυδάτωση <sup>α</sup> Διαβητική κετοξέωση <sup>β</sup>
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
όχι συχνές	Ζάλη θέσης <sup>α</sup> , Συγκοπή <sup>α</sup>
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	
όχι συχνές	Υπόταση <sup>α</sup> , Ορθοστατική υπόταση <sup>α</sup>
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	
συχνές	Δυσκοιλιότητα, Δίψα <sup>ε</sup> , Ναυτία
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
όχι συχνές σπάνιες	Φωτοευαισθησία, Εξάνθημα <sup>θ</sup> , Κνίδωση Αγγειοοίδημα
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
όχι συχνές	Κάταγμα οστού <sup>θ</sup>
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	
συχνές όχι συχνές	Πολυουρία ή Πολλακιουρία <sup>ι</sup> Νεφρική ανεπάρκεια (κυρίως στο πλαίσιο μείωσης του όγκου)
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	
συχνές όχι συχνές	Δυσλιπιδαιμία <sup>μ</sup> , Αυξημένος αιματοκρίτης <sup>β, μ</sup> Κρεατινίνη αίματος αυξημένη <sup>β, ξ</sup> , Ουρία αίματος αυξημένη <sup>β, ο</sup> , Κάλιο αίματος αυξημένο <sup>β, π</sup> , Φωσφορικά αίματος αυξημένα <sup>ρ</sup>
<b>Χειρουργικοί και άλλοι ιατρικοί χειρισμοί</b>	
όχι συχνές	Ακρωτηριασμοί κάτω άκρου (κυρίως δακτύλου άκρου ποδός και μεσαίου τμήματος άκρου ποδός) ειδικά σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για καρδιακή νόσο <sup>β</sup>

<sup>α</sup> Συσχετίζεται με μείωση του όγκου, βλέπε παράγραφο 4.4 και περιγραφή ανεπιθύμητων ενεργειών (ΑΕ) παρακάτω.

<sup>β</sup> Βλέπε παράγραφο 4.4 και περιγραφή ΑΕ παρακάτω.

<sup>γ</sup> Βλ. περιγραφή ΑΕ παρακάτω.

<sup>δ</sup> Βλέπε παράγραφο 4.4

- <sup>ε</sup> Τα προφίλ των δεδομένων για την ασφάλεια από επιμέρους κύριες μελέτες (συμπεριλαμβάνονται οι μελέτες σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, ηλικιωμένους ασθενείς [ηλικίας  $\geq 55$  ετών έως  $\leq 80$  ετών] και ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών και νεφρικών επεισοδίων) ήταν γενικά σε συμφωνία με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στον παρόντα πίνακα.
- <sup>ς</sup> Η δίψα περιλαμβάνει τους όρους δίψα, ξηροστομία και πολυδιψία.
- <sup>η</sup> Το εξάνθημα περιλαμβάνει τους όρους εξάνθημα ερυθρηματώδες, εξάνθημα γενικευμένο, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα βλατιδώδες, εξάνθημα κνησιμώδες, εξάνθημα φλυκταινώδες και εξάνθημα κυστικό.
- <sup>θ</sup> Σχετικά με κάταγμα οστού – βλ. περιγραφή ΑΕ παρακάτω.
- <sup>ι</sup> Η πολουρία ή η πολλακιουρία περιλαμβάνουν τους όρους πολουρία, πολλακιουρία, επιτακτική ούρηση, νυκτουρία και αύξηση της παραγωγής ούρων.
- <sup>κ</sup> Η αιδοιοκολπική καντιντίαση περιλαμβάνει τους όρους αιδοιοκολπική καντιντίαση, αιδοιοκολπική μυκωτική λοίμωξη, αιδοιοκολπίτιδα, λοίμωξη του κόλπου και μυκητιασική λοίμωξη των γεννητικών οργάνων.
- <sup>λ</sup> Η βαλανίτιδα ή η βαλανοποσθίτιδα περιλαμβάνουν τους όρους βαλανίτιδα, βαλανοποσθίτιδα, βαλανίτιδα από κάντιντα και μυκητιασική λοίμωξη των γεννητικών οργάνων.
- <sup>μ</sup> Οι μέσες ποσοστιαίες αυξήσεις από την τιμή αναφοράς για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα, ήταν ολική χοληστερόλη 3,4% και 5,2% έναντι 0,9%, HDL-χοληστερόλη 9,4% και 10,3% έναντι 4,0%, LDL-χοληστερόλη 5,7% και 9,3% έναντι 1,3%, μη-HDL-χοληστερόλη 2,2% και 4,4% έναντι 0,7%, τριγλυκερίδια 2,4% και 0,0% έναντι 7,6%.
- <sup>ν</sup> Οι μέσες μεταβολές από την τιμή αναφοράς στον αιματοκρίτη ήταν 2,4% και 2,5% για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με 0,0% για το εικονικό φάρμακο.
- <sup>ξ</sup> Οι μέσες ποσοστιαίες μεταβολές από την τιμή αναφοράς στην κρεατινίνη ήταν 2,8% και 4,0% για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με 1,5 % για το εικονικό φάρμακο.
- <sup>ο</sup> Οι μέσες ποσοστιαίες μεταβολές από την τιμή αναφοράς στο άζωτο ουρίας αίματος ήταν 17,1% και 18,0% για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με 2,7% για το εικονικό φάρμακο.
- <sup>π</sup> Οι μέσες ποσοστιαίες μεταβολές από την τιμή αναφοράς στο κάλιο αίματος ήταν 0,5% και 1,0% για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με 0,6% για το εικονικό φάρμακο.
- <sup>ρ</sup> Οι μέσες ποσοστιαίες μεταβολές από την τιμή αναφοράς στα φωσφορικά του ορού ήταν 3,6% και 5,1% για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg, σε σύγκριση με 1,5% για το εικονικό φάρμακο.

## Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

### Διαβητική κετοξέωση

Σε μία μελέτη μακροχρόνιων νεφρικών εκβάσεων σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια, οι συχνότητες εμφάνισης των αξιολογημένων συμβάντων διαβητικής κετοξέωσης (ΔΚΟ) ήταν 0,21 (0,5%, 12/2.200) και 0,03 (0,1%, 2/2.197) ανά 100 ασθενο-έτη παρακολούθησης μεκαναγλιφλοζίνη 100 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Από τους 14 ασθενείς με ΔΚΟ, οι 8 (7 υπό θεραπεία μεκαναγλιφλοζίνη 100 mg και 1 με εικονικό φάρμακο) είχαν προθεραπευτικό eGFR 30 έως < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (βλέπε παράγραφο 4.4).

### Ακρωτηριασμός κάτω άκρου

Σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ή με τουλάχιστον δύο παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, η καναγλιφλοζίνη συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ακρωτηριασμού κάτω άκρου, όπως παρατηρήθηκε στο Ενιαίο Πρόγραμμα CANVAS, που περιλάμβανε τις μελέτες CANVAS και CANVAS-R, δύο μεγάλες, μακροχρόνιες, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες που αξιολόγησαν 10.134 ασθενείς. Η ανισορροπία παρατηρήθηκε ήδη από τις πρώτες 26 εβδομάδες της θεραπείας. Οι ασθενείς στις μελέτες CANVAS και CANVAS-R τέθηκαν υπό παρακολούθηση για 5,7 και 2,1 έτη κατά μέσον όρο, αντιστοίχως. Ανεξάρτητα από τη θεραπεία με καναγλιφλοζίνη ή εικονικό φάρμακο, ο κίνδυνος ακρωτηριασμού ήταν υψηλότερος στους ασθενείς που κατά την έναρξη είχαν ιστορικό προηγούμενου ακρωτηριασμού, περιφερικής αγγειοπάθειας και νευροπάθειας. Ο κίνδυνος ακρωτηριασμού κάτω άκρου δεν ήταν δοσοεξαρτώμενος. Τα αποτελέσματα για τους ακρωτηριασμούς από το Ενιαίο Πρόγραμμα CANVAS παρουσιάζονται στον πίνακα 3.

Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον κίνδυνο ακρωτηριασμού κάτω άκρου, η οποία σχετίζεται με τη χρήση καναγλιφλοζίνης 100 mg έναντι εικονικού φαρμάκου (1,2 έναντι 1,1 συμβάντων ανά 100 ασθενο-έτη, αντίστοιχα [HR: 1,11, 95% CI 0,79, 1,56]) στη μελέτη CREDENCE, μία μελέτη των μακροχρόνιων νεφρικών εκβάσεων σε 4.397 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και διαβητική

νεφροπάθεια(βλέπε παράγραφο 4.4). Σε άλλες μελέτες του διαβήτη τύπου 2 με καναγλιφλοζίνη, στις οποίες εντάχθηκε ένας γενικός διαβητικός πληθυσμός 8.114 ασθενών, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον κίνδυνο ακρωτηριασμού κάτω άκρου σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

**Πίνακας 3: Ολοκληρωμένη ανάλυση των ακρωτηριασμών στις μελέτες CANVAS και CANVAS-R**

	<b>Εικονικό φάρμακο N = 4344</b>	<b>καναγλιφλοζίνη N = 5790</b>
Συνολικός αριθμός συμμετεχόντων με συμβάντα, n (%)	47 (1,1)	140 (2,4)
Επίπτωση (ανά 100 ασθενο-έτη)	0,34	0,63
HR (95% CI) έναντι εικονικού φαρμάκου		1,97 (1,41, 2,75)
Ελάσσων ακρωτηριασμός, n (%)*	34/47 (72,3)	99/140 (70,7)
Μείζων ακρωτηριασμός, n (%)†	13/47 (27,7)	41/140 (29,3)

Σημείωση: Η επίπτωση βασίζεται στον αριθμό των ασθενών με τουλάχιστον έναν ακρωτηριασμό και όχι στον συνολικό αριθμό των συμβάντων ακρωτηριασμού. Η παρακολούθηση ενός ασθενούς υπολογίζεται από την Ημέρα 1 έως την ημερομηνία του πρώτου συμβάντος ακρωτηριασμού. Ορισμένοι ασθενείς είχαν περισσότερους από έναν ακρωτηριασμούς. Το ποσοστό ελασσόνων και μειζόνων ακρωτηριασμών βασίζεται στο ανώτατο επίπεδο ακρωτηριασμού σε κάθε ασθενή.

\* Δάχτυλο άκρου ποδός και μεσαίο τμήμα άκρου ποδός

† Αστράγαλος, κάτω από το γόνατο και πάνω από το γόνατο

Στους συμμετέχοντες στο πρόγραμμα CANVAS που είχαν ακρωτηριασμό, το δάχτυλο άκρου ποδός και το μεσαίο τμήμα άκρου ποδός ήταν οι πιο συχνές θέσεις (71%) και στις δύο ομάδες θεραπείας (πίνακας 3). Οι πολλαπλοί ακρωτηριασμοί (ορισμένοι περιλάμβαναν και τα δύο κάτω άκρα) ήταν μη συχνοί και με παρόμοια ποσοστά και στις δύο ομάδες θεραπείας.

Οι λοιμώξεις κάτω άκρου, τα έλκη διαβητικού ποδιού, η περιφερική αρτηριοπάθεια και η γάγγραινα ήταν τα πιο συχνά ιατρικά συμβάντα που σχετίστηκαν με την ανάγκη για ακρωτηριασμό και στις δύο ομάδες θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με μείωση του όγκου

Στη συγκεντρωτική ανάλυση των τεσσάρων, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών διάρκειας 26 εβδομάδων, η επίπτωση όλων των ανεπιθύμητων ενεργειών που συσχετίζονται με μείωση του όγκου (π.χ. ζάλη θέσης, ορθοστατική υπόταση, υπόταση, αφυδάτωση και συγκοπή) ήταν 1,2% για την καναγλιφλοζίνη 100 mg, 1,3% για την καναγλιφλοζίνη 300 mg και 1,1% για το εικονικό φάρμακο. Η επίπτωση κατά τη θεραπεία με την καναγλιφλοζίνη στις δύο ελεγχόμενες με δραστικό παράγοντα μελέτες ήταν παρόμοια με εκείνη των συγκριτικών φαρμάκων.

Σε μία από τις ειδικές μακροχρόνιες καρδιαγγειακές μελέτες (CANVAS), στις οποίες οι ασθενείς ήταν γενικά μεγαλύτερης ηλικίας με υψηλότερο ποσοστό επιπλοκών από το διαβήτη, οι συχνότητες εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με μείωση του όγκου ήταν 2,3 με την καναγλιφλοζίνη 100 mg, 2,9 με την καναγλιφλοζίνη 300 mg και 1,9 με το εικονικό φάρμακο, συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη.

Για την αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών, διεξήχθη μία μεγαλύτερη συγκεντρωτική ανάλυση (N = 12.441) σε ασθενείς από 13 ελεγχόμενες μελέτες φάσης 3 και φάσης 4, στις οποίες συμπεριλήφθησαν και οι δύο δόσεις της καναγλιφλοζίνης. Σε αυτή τη συγκεντρωτική ανάλυση, οι ασθενείς που ελάμβαναν διουρητικά αγκύλης, οι ασθενείς με τιμή αναφοράς eGFR 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> έως < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> και οι ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών παρουσίασαν γενικά υψηλότερες συχνότητες εμφάνισης αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών. Για τους ασθενείς που ελάμβαναν διουρητικά αγκύλης, οι συχνότητες εμφάνισης ήταν 5,0 συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη έκθεσης για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 5,7 για την καναγλιφλοζίνη 300 mg, έναντι 4,1 για την ομάδα ελέγχου. Για τους ασθενείς με τιμή αναφοράς eGFR 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> έως < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, οι συχνότητες εμφάνισης ήταν 5,2 συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη έκθεσης για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 5,4 για την καναγλιφλοζίνη 300 mg, έναντι 3,1 για την ομάδα ελέγχου.

Στους ασθενείς ηλικίας  $\geq 75$  ετών, οι συχνότητες εμφάνισης ήταν 5,3 συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη έκθεσης για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 6,1 για την καναγλιφλοζίνη 300 mg, έναντι 2,4 για την ομάδα ελέγχου (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Σε μία μελέτη των μακροχρόνιων νεφρικών εκβάσεων σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια, η συχνότητα εμφάνισης των συμβάντων που σχετίζονται με μείωση του όγκου ήταν 2,84 και 2,35 συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη για τη θεραπεία με καναγλιφλοζίνη 100 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Παρατηρήθηκε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης με τη μείωση του eGFR. Σε ασθενείς με eGFR 30 έως  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, η συχνότητα εμφάνισης της μείωσης του όγκου ήταν υψηλότερη στην ομάδα της καναγλιφλοζίνης (4,91 συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη) συγκριτικά με την ομάδα εικονικού φαρμάκου (2,60 συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη). Ωστόσο, στις υποομάδες με eGFR  $\geq 45$  έως  $< 60$  και eGFR 60 έως  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, η συχνότητα εμφάνισης ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων.

Στην ειδική καρδιαγγειακή μελέτη και τη μεγαλύτερη συγκεντρωτική ανάλυση, καθώς και σε μία ειδική μελέτη νεφρικών εκβάσεων, οι διακοπές λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με μείωση του όγκου και σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με μείωση του όγκου δεν αυξήθηκαν με την καναγλιφλοζίνη.

#### Υπογλυκαιμία κατά την επιπρόσθετη θεραπεία σε ινσουλίνη ή εκκριταγωγά της ινσουλίνης

Η συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας ήταν χαμηλή (περίπου 4%) μεταξύ των ομάδων θεραπείας, συμπεριλαμβανομένου του εικονικού φαρμάκου, όταν χρησιμοποιήθηκε ως μονοθεραπεία ή ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετορμίνη. Κατά την προσθήκη της καναγλιφλοζίνης σε θεραπεία με ινσουλίνη, παρατηρήθηκε υπογλυκαιμία στο 49,3%, 48,2% και 36,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με καναγλιφλοζίνη 100 mg, καναγλιφλοζίνη 300 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα, ενώ σοβαρή υπογλυκαιμία εμφανίστηκε στο 1,8%, 2,7% και 2,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με καναγλιφλοζίνη 100 mg, καναγλιφλοζίνη 300 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Κατά την προσθήκη της καναγλιφλοζίνης σε θεραπεία με μία σουλφονουλουρία, παρατηρήθηκε υπογλυκαιμία στο 4,1%, 12,5% και 5,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με καναγλιφλοζίνη 100 mg, καναγλιφλοζίνη 300 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5).

#### Μυκητιασικές λοιμώξεις γεννητικών οργάνων

Αναφέρθηκε αιδοιοκολπική καντιντίαση (συμπεριλαμβανομένης της αιδοιοκολπίτιδας και της αιδοιοκολπικής μυκωτικής λοίμωξης) στο 10,4% και 11,4% των γυναικών ασθενών που έλαβαν θεραπεία με καναγλιφλοζίνη 100 mg και καναγλιφλοζίνη 300 mg, αντίστοιχα, σε σχέση με το 3,2% των γυναικών ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με εικονικό φάρμακο. Οι περισσότερες αναφορές αιδοιοκολπικής καντιντίαςης έγιναν κατά τους πρώτους τέσσερις μήνες της θεραπείας με καναγλιφλοζίνη. Μεταξύ των γυναικών ασθενών που έλαβαν καναγλιφλοζίνη, το 2,3% παρουσίασαν περισσότερες από μία λοιμώξεις. Συνολικά, το 0,7% όλων των γυναικών ασθενών διέκοψαν την καναγλιφλοζίνη λόγω αιδοιοκολπικής καντιντίαςης (βλέπε παράγραφο 4.4). Στο Πρόγραμμα CANVAS, η διάμεση διάρκεια της λοίμωξης ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα της καναγλιφλοζίνης συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Βαλανίτιδα από κάντιντα ή βαλανοποσθίτιδα σημειώθηκαν στους άνδρες ασθενείς με συχνότητα 2,98 και 0,79 συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη για την καναγλιφλοζίνη και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχως. Μεταξύ των ανδρών ασθενών που έλαβαν καναγλιφλοζίνη, το 2,4% παρουσίασαν περισσότερες από μία λοιμώξεις. Διακοπή της καναγλιφλοζίνης στους άνδρες ασθενείς λόγω βαλανίτιδας από κάντιντα ή βαλανοποσθίτιδας σημειώθηκε με συχνότητα 0,37 συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη. Φίμωση αναφέρθηκε με συχνότητα 0,39 και 0,07 συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη για την καναγλιφλοζίνη και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχως. Περιτομή πραγματοποιήθηκε με συχνότητα 0,31 και 0,09 συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη για την καναγλιφλοζίνη και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχως (βλέπε παράγραφο 4.4).

## Ουρολοιμώξεις

Στις κλινικές μελέτες, ουρολοιμώξεις αναφέρθηκαν συχνότερα για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg (5,9% έναντι 4,3%, αντίστοιχα) σε σχέση με 4,0% με το εικονικό φάρμακο. Οι περισσότερες λοιμώξεις ήταν ήπιες έως μέτριες, χωρίς αύξηση της εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Στις εν λόγω μελέτες, οι ασθενείς ανταποκρίθηκαν σε καθιερωμένες θεραπείες συνεχίζοντας τη θεραπεία με καναγλιφλοζίνη.

Ωστόσο, έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία περιστατικά περίπλοκων ουρολοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας και της ουροσήψης, σε ασθενείς που λάμβαναν καναγλιφλοζίνη, τα οποία συχνά οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας.

## Κατάγμα οστών

Σε μία καρδιαγγειακή μελέτη (CANVAS) 4.327 συμμετεχόντων με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ή με τουλάχιστον δύο παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο οι οποίοι έλαβαν θεραπεία, οι συχνότητες εμφάνισης όλων των αξιολογημένων καταγμάτων οστών ήταν 1,6, 1,8 και 1,1 ανά 100 ασθενο-έτη παρακολούθησης για τα 100 mg καναγλιφλοζίνης, τα 300 mg καναγλιφλοζίνης και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα με τη διαφορά στα κατάγματα να παρουσιάζεται αρχικά εντός των πρώτων 26 εβδομάδων θεραπείας.

Σε δύο άλλες μακροχρόνιες μελέτες και σε μελέτες που διεξήχθησαν σε γενικό πληθυσμό διαβητικών ασθενών, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον κίνδυνο καταγμάτων με την καναγλιφλοζίνη σε σχέση με την ουσία ελέγχου. Σε μια δεύτερη καρδιαγγειακή μελέτη (CANVAS-R) 5.807 συμμετεχόντων με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ή με τουλάχιστον δύο παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο οι οποίοι έλαβαν θεραπεία, οι συχνότητες εμφάνισης όλων των αξιολογημένων καταγμάτων οστών ήταν 1,1 και 1,3 συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη παρακολούθησης για την καναγλιφλοζίνη και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχως.

Σε μία μελέτη μακροχρόνιων νεφρικών εκβάσεων στην οποία χορηγήθηκε θεραπεία σε 4.397 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια, οι συχνότητες εμφάνισης όλων των αξιολογημένων οστικών καταγμάτων ήταν 1,2 συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη παρακολούθησης για αμφότερες τις ομάδες της καναγλιφλοζίνης 100 mg και του εικονικού φαρμάκου. Σε άλλες μελέτες διαβήτη τύπου 2 με καναγλιφλοζίνη, όπου συμμετείχε ένας γενικός πληθυσμός 7.729 διαβητικών ασθενών και πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση καταγμάτων των οστών, οι συχνότητες εμφάνισης όλων των αξιολογημένων καταγμάτων οστών ήταν 1,2 και 1,1 συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη παρακολούθησης για την καναγλιφλοζίνη και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχως. Έπειτα από 104 εβδομάδες θεραπείας, η καναγλιφλοζίνη δεν επηρέασε δυσμενώς την οστική πυκνότητα.

## Ειδικοί πληθυσμοί

### *Ηλικιωμένοι (ηλικίας $\geq 65$ ετών)*

Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση 13 ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο και με δραστικό παράγοντα μελετών, το προφίλ ασφάλειας της καναγλιφλοζίνης σε ηλικιωμένους ασθενείς ήταν γενικά σε συμφωνία με αυτό των νεότερων ασθενών. Οι ασθενείς ηλικίας  $\geq 75$  ετών παρουσίασαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με μείωση του όγκου (όπως ζάλη θέσης, ορθοστατική υπόταση, υπόταση) με συχνότητες εμφάνισης 5,3, 6,1 και 2,4 συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη έκθεσης στην καναγλιφλοζίνη 100 mg, την καναγλιφλοζίνη 300 mg και στην ομάδα ελέγχου, αντίστοιχα. Μειώσεις του eGFR (-3,4% και -4,7% ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) αναφέρθηκαν με την καναγλιφλοζίνη 100 mg και την καναγλιφλοζίνη 300 mg, αντίστοιχα, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (-4,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Η μέση τιμή του eGFR αναφοράς ήταν 62,5, 64,7 και 63,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> για την καναγλιφλοζίνη 100 mg, την καναγλιφλοζίνη 300 mg και την ομάδα ελέγχου, αντίστοιχα (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

### *Νεφρική δυσλειτουργία σε ασθενείς με ανεπαρκώς ελεγχόμενο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2*

Οι ασθενείς με τιμή αναφοράς eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> παρουσίασαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με μείωση του όγκου (π.χ. ζάλη θέσης,

ορθοστατική υπόταση, υπόταση) με συχνότητες εμφάνισης 5,3, 5,1 και 3,1 συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη έκθεσης για την καναγλιφλοζίνη 100 mg, την καναγλιφλοζίνη 300 mg και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Η συνολική συχνότητα εμφάνισης του αυξημένου καλίου ορού ήταν υψηλότερη στους ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία με συχνότητες εμφάνισης 4,9, 6,1 και 5,4 συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη έκθεσης για την καναγλιφλοζίνη 100 mg, την καναγλιφλοζίνη 300 mg και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Σε γενικές γραμμές, οι αυξήσεις ήταν παροδικές και δεν απαιτήθηκε ειδική θεραπεία.

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, αυξήσεις της κρεατινίνης ορού κατά 9,2 μmol/l και του BUN κατά περίπου 1,0 mmol/l παρατηρήθηκαν και με τις δύο δόσεις της καναγλιφλοζίνης.

Οι συχνότητες εμφάνισης για μεγαλύτερες μειώσεις του eGFR (> 30%) σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν 7,3, 8,1 και 6,5 συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη έκθεσης για την καναγλιφλοζίνη 100 mg, την καναγλιφλοζίνη 300 mg και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Στην τελευταία τιμή μετά την έναρξη, οι συχνότητες εμφάνισης τέτοιων μειώσεων ήταν 3,3 συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη έκθεσης για τους ασθενείς υπό καναγλιφλοζίνη 100 mg, 2,7 για την καναγλιφλοζίνη 300 mg και 3,7 για το εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο 4.4).

Οι ασθενείς που έλαβαν καναγλιφλοζίνη εμφάνισαν μια αρχική μείωση του μέσου eGFR, ανεξάρτητα από την τιμή αναφοράς του eGFR. Στη συνέχεια, ο eGFR διατηρήθηκε ή αυξήθηκε σταδιακά με τη συνέχιση της θεραπείας. Ο μέσος eGFR επέστρεψε στην τιμή αναφοράς μετά από τη διακοπή της θεραπείας, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι αιμοδυναμικές μεταβολές μπορεί να παίζουν ρόλο σε αυτές τις μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας.

*Νεφρική δυσλειτουργία σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια*  
Σε μία μελέτη μακροχρόνιων νεφρικών εκβάσεων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια, η συχνότητα εμφάνισης των σχετιζόμενων με τους νεφρούς συμβάντων ήταν συχνή σε αμφότερες τις ομάδες, αλλά λιγότερο συχνή στην ομάδα της καναγλιφλοζίνης (5,71 συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη) συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (7,91 συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη). Σοβαρά και βαριά μορφής σχετιζόμενα με τους νεφρούς συμβάντα εμφανίστηκαν επίσης με χαμηλότερη συχνότητα στην ομάδα της καναγλιφλοζίνης έναντι της ομάδας εικονικού φαρμάκου. Οι συχνότητες εμφάνισης των σχετιζόμενων με τους νεφρούς συμβάντων ήταν χαμηλότερες με την καναγλιφλοζίνη σε σχέση με το εικονικό φάρμακο και στα τρία στρώματα του eGFR. Η μέγιστη συχνότητα εμφάνισης των σχετιζόμενων με τους νεφρούς συμβάντων παρατηρήθηκε στο στρώμα eGFR 30 έως < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (9,47 έναντι 12,80 συμβάντων ανά 100 ασθενο-έτη για την ομάδα της καναγλιφλοζίνης έναντι της ομάδας του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα).

Στη μελέτη των μακροχρόνιων νεφρικών εκβάσεων δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ως προς τα επίπεδα καλίου στον ορό, αυξήσεις στα ανεπιθύμητα συμβάντα υπερκαλιαιμίας ούτε απόλυτες (> 6,5 mEq/l) ή σχετικές (> ανώτερο φυσιολογικό όριο και > 15% αύξηση από την τιμή αναφοράς) αυξήσεις στα επίπεδα καλίου στον ορό με τη θεραπεία καναγλιφλοζίνης 100 mg έναντι εικονικού φαρμάκου.

Σε γενικές γραμμές, δεν παρατηρήθηκαν ανισορροπίες μεταξύ των ομάδων θεραπείας ως προς τις ανωμαλίες στα επίπεδα φωσφόρου, ούτε συνολικά ούτε μεταξύ των δύο κατηγοριών eGFR (45 έως < 60 ή 30 έως < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [CrCl 45 έως < 60 ή 30 έως < 45 ml/min]).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.



## 4.9 Υπερδοσολογία

Οι εφάπαξ δόσεις καναγλιφλοζίνης έως 1.600 mg σε υγιή άτομα και καναγλιφλοζίνης 300 mg δις ημερησίως για διάστημα 12 εβδομάδων σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 ήταν γενικά καλά ανεκτές.

### Θεραπεία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, είναι εύλογο να εφαρμοστούν τα συνήθη υποστηρικτικά μέτρα, π.χ. απομάκρυνση του μη απορροφημένου υλικού από το γαστρεντερικό σωλήνα, κλινική παρακολούθηση και έναρξη κλινικών μέτρων σε περίπτωση που απαιτείται. Η απομάκρυνση της καναγλιφλοζίνης κατά τη διάρκεια μίας συνεδρίας αιμοδιύλισης 4 ωρών ήταν αμελητέα. Δεν αναμένεται απομάκρυνση της καναγλιφλοζίνης μέσω περιτοναιοδιύλισης.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για το διαβήτη, φάρμακα μείωσης της γλυκόζης αίματος, εξαιρούνται οι ινσουλίνες. Κωδικός ATC: A10BK02.

### Μηχανισμός δράσης

Ο μεταφορέας SGLT2, που εκφράζεται στα εγγύς νεφρικά σωληνάκια, είναι υπεύθυνος για την πλειοψηφία της επαναπορρόφησης της διηθημένης γλυκόζης από το σωληναριακό αυλό. Έχει αποδειχθεί ότι οι ασθενείς με διαβήτη παρουσιάζουν αυξημένη νεφρική επαναπορρόφηση γλυκόζης που μπορεί να συμβάλει σε εμμένουσες αυξημένες συγκεντρώσεις της γλυκόζης αίματος. Η καναγλιφλοζίνη είναι ένας από στόματος χορηγούμενος δραστικός αναστολέας του SGLT2. Με την αναστολή του SGLT2, η καναγλιφλοζίνη μειώνει την επαναπορρόφηση της διηθημένης γλυκόζης, μειώνει το νεφρικό όριο για τη γλυκόζη ( $RT_G$ ) και, ως εκ τούτου, αυξάνει την UGE, μειώνοντας τις αυξημένες συγκεντρώσεις της γλυκόζης στο πλάσμα μέσω αυτού του ανεξάρτητου από την ινσουλίνη μηχανισμού σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Η αυξημένη UGE με την αναστολή του SGLT2 μεταφράζεται επίσης σε οσμωτική διούρηση, με τη διουρητική επίδραση να οδηγεί σε μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης. Η αύξηση της UGE οδηγεί σε απώλεια θερμίδων και, ως εκ τούτου, στη μείωση του σωματικού βάρους, όπως έχει καταδειχθεί σε μελέτες σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Η δράση της καναγλιφλοζίνης ως προς την αύξηση της UGE και την άμεση μείωση της γλυκόζης στο πλάσμα είναι ανεξάρτητη της ινσουλίνης. Σε κλινικές μελέτες με την καναγλιφλοζίνη έχει παρατηρηθεί βελτίωση της αξιολόγησης του ομοιοστατικού μοντέλου λειτουργίας των β-κυττάρων (HOMA β-κύτταρα) και βελτίωση της ανταπόκρισης της έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα σε μία δοκιμασία πρόκλησης μεικτού γεύματος.

Σε μελέτες φάσης 3, η προγευματική χορήγηση καναγλιφλοζίνης 300 mg παρείχε μεγαλύτερη μείωση της μεταγευματικής διακύμανσης της γλυκόζης από αυτή που παρατηρήθηκε με τη δόση των 100 mg. Αυτή η επίδραση που παρατηρείται σε δόση καναγλιφλοζίνης 300 mg μπορεί, εν μέρει, να οφείλεται στην τοπική αναστολή του εντερικού SGLT1 (ένας σημαντικός εντερικός μεταφορέας της γλυκόζης) που σχετίζεται με παροδικά υψηλές συγκεντρώσεις καναγλιφλοζίνης στον εντερικό αυλό πριν από την απορρόφηση του φαρμακευτικού προϊόντος (η καναγλιφλοζίνη είναι ασθενής αναστολέας του μεταφορέα SGLT1). Μελέτες δεν έχουν δείξει δυσαπορρόφηση της γλυκόζης με την καναγλιφλοζίνη.

Η καναγλιφλοζίνη αυξάνει την παροχή νατρίου στο άπω σωληνάριο μέσω της αναστολής της SGLT2-εξαρτώμενης γλυκόζης και της επαναπορρόφησης του νατρίου, αυξάνοντας έτσι τη σωληναριοσπειραματική παλίνδρομη ρύθμιση, η οποία σχετίζεται με πτώση της ενδοσπειραματικής πίεσης και μείωση της υπερδιήθησης σε προκλινικά μοντέλα διαβήτη και σε κλινικές μελέτες.

## Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μετά από χορήγηση εφάπαξ και πολλαπλών από στόματος δόσεων καναγλιφλοζίνης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, παρατηρήθηκαν δοσοεξαρτώμενες μειώσεις του  $RT_G$  και αυξήσεις της UGE. Με αρχική τιμή  $RT_G$  περίπου 13 mmol/l, η μέγιστη καταστολή του 24-ωρου μέσου  $RT_G$  παρατηρήθηκε με την ημερήσια δόση των 300 mg σε περίπου 4 mmol/l έως 5 mmol/l σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 σε μελέτες φάσης 1, γεγονός που υποδηλώνει χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης επαγόμενης από τη θεραπεία υπογλυκαιμίας. Οι μειώσεις του  $RT_G$  οδήγησαν σε αυξημένη UGE σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που έλαβαν θεραπεία με 100 mg ή με 300 mg καναγλιφλοζίνης στο εύρος από 77 g/ημέρα έως 119 g/ημέρα σε όλες τις μελέτες φάσης 1. Η UGE που παρατηρήθηκε μεταφράζεται σε απώλεια 308 kcal/ημέρα έως 476 kcal/ημέρα. Οι μειώσεις του  $RT_G$  και οι αυξήσεις της UGE διατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια μίας περιόδου χορήγησης δόσεων 26 εβδομάδων σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Παρατηρήθηκαν μέτριες αυξήσεις (γενικά < 400 ml έως 500 ml) του ημερήσιου όγκου ούρων, οι οποίες μειώθηκαν σε διάστημα αρκετών ημερών χορήγησης της δόσης. Η απέκκριση ουρικού οξέος στα ούρα αυξήθηκε παροδικά με την καναγλιφλοζίνη (αυξήθηκε κατά 19% σε σύγκριση με την τιμή αναφοράς την ημέρα 1 και στη συνέχεια μειώθηκε σε 6% την ημέρα 2 και 1% την ημέρα 13). Αυτό συνοδεύτηκε από διατηρούμενη μείωση της συγκέντρωσης του ουρικού οξέος στον ορό περίπου κατά 20%.

Σε μία μελέτη εφάπαξ δόσης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, η θεραπεία με 300 mg πριν από δοκιμασία πρόκλησης μεικτού γεύματος οδήγησε σε καθυστέρηση της εντερικής απορρόφησης της γλυκόζης και μείωσε τη μεταγευματική γλυκόζη τόσο μέσω ενός νεφρικού όσο και μέσω ενός μη νεφρικού μηχανισμού.

## Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου όσο και η μείωση της καρδιαγγειακής και νεφρικής νοσηρότητας και θνητότητας αποτελούν αναπόσπαστα τμήματα της θεραπείας του διαβήτη τύπου 2.

### *Γλυκαιμική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια*

Συνολικά 10.501 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 συμμετείχαν σε δέκα διπλά τυφλές, ελεγχόμενες μελέτες της κλινικής αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας που διεξήχθησαν για την αξιολόγηση των επιδράσεων του Invoкана στο γλυκαιμικό έλεγχο. Η φυλετική κατανομή ήταν 72% Λευκοί, 16% Ασιάτες, 5% Μαύροι και 8% άλλες ομάδες. Το 17% των ασθενών ήταν Ισπανόφωνοι. Το 58% των ασθενών ήταν άνδρες. Η συνολική μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 59,5 έτη (εύρος 21 έτη έως 96 έτη), εκ των οποίων 3.135 ασθενείς ήταν  $\geq 65$  ετών και 513 ασθενείς  $\geq 75$  ετών. Το 58% των ασθενών είχαν δείκτη μάζας σώματος (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Στο πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης, αξιολογήθηκαν 1.085 ασθενείς με τιμή αναφοράς eGFR 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> έως < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### *Ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες*

Η καναγλιφλοζίνη μελετήθηκε ως μονοθεραπεία, διπλή θεραπεία με μετφορμίνη, διπλή θεραπεία με σουλφονουρία, τριπλή θεραπεία με μετφορμίνη και μία σουλφονουρία, τριπλή θεραπεία με μετφορμίνη και πιογλιταζόνη, καθώς και ως επιπρόσθετη θεραπεία με ινσουλίνη (πίνακας 4). Σε γενικές γραμμές, η καναγλιφλοζίνη επέφερε κλινικά και στατιστικά σημαντικά ( $p < 0,001$ ) αποτελέσματα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ως προς το γλυκαιμικό έλεγχο, συμπεριλαμβανομένης της HbA<sub>1c</sub>, του ποσοστού των ασθενών που πέτυχαν HbA<sub>1c</sub> < 7%, της μεταβολής από την τιμή αναφοράς της γλυκόζης πλάσματος σε κατάσταση νηστείας (FPG) και της μεταγευματικής γλυκόζης στις 2 ώρες (PPG). Επίσης, παρατηρήθηκαν μειώσεις του σωματικού βάρους και της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

Επιπλέον, η καναγλιφλοζίνη μελετήθηκε ως τριπλή θεραπεία με μετφορμίνη και σιταγλιπτίνη και χορηγήθηκε με σχήμα τιτλοποίησης, ξεκινώντας με αρχική δόση 100 mg και τιτλοποίηση στα 300 mg από την εβδομάδα 6 σε ασθενείς που έχριζαν επιπρόσθετου γλυκαιμικού ελέγχου, οι οποίοι είχαν κατάλληλο eGFR και παρουσίαζαν ανοχή στην καναγλιφλοζίνη 100 mg (πίνακας 4). Η καναγλιφλοζίνη χορηγούμενη σε σχήμα τιτλοποίησης παρήγαγε κλινικά και στατιστικά σημαντικά ( $p < 0,001$ ) αποτελέσματα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ως προς το γλυκαιμικό έλεγχο,

συμπεριλαμβανομένης της HbA<sub>1c</sub> και της μεταβολής της γλυκόζης πλάσματος νηστείας (FPG) από την τιμή αναφοράς και στατιστικά σημαντική (p < 0,01) βελτίωση του ποσοστού των ασθενών που πέτυχαν HbA<sub>1c</sub> < 7%. Επίσης, παρατηρήθηκαν μειώσεις του σωματικού βάρους και της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

**Πίνακας 4: Αποτελεσματικότητα από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες<sup>a</sup>**

<b>Μονοθεραπεία (26 εβδομάδες)</b>			
	<b>Καναγλιφλοζίνη</b>		<b>Εικονικό Φάρμακο (N = 192)</b>
	<b>100 mg (N = 195)</b>	<b>300 mg (N = 197)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Τιμή αναφοράς (μέση τιμή)	8,06	8,01	7,97
Μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-0,77	-1,03	0,14
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-0,91 <sup>β</sup> (-1,09,-0,73)	-1,16 <sup>β</sup> (-1,34,-0,98)	M/Δ <sup>γ</sup>
<b>Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	44,5 <sup>β</sup>	62,4 <sup>β</sup>	20,6
<b>Σωματικό βάρος</b>			
Αρχική τιμή (μέση) σε κιλά	85,9	86,9	87,5
% μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-2,8	-3,9	-0,6
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-2,2 <sup>β</sup> (-2,9,-1,6)	-3,3 <sup>β</sup> (-4,0,-2,6)	M/Δ <sup>γ</sup>
<b>Διπλή θεραπεία με μετφορμίνη (26 εβδομάδες)</b>			
	<b>Καναγλιφλοζίνη + μετφορμίνη</b>		<b>Εικονικό φάρμακο + μετφορμίνη (N = 183)</b>
	<b>100 mg (N = 368)</b>	<b>300 mg (N = 367)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Τιμή αναφοράς (μέση)	7,94	7,95	7,96
Μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-0,79	-0,94	-0,17
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-0,62 <sup>β</sup> (-0,76,-0,48)	-0,77 <sup>β</sup> (-0,91,-0,64)	M/Δ <sup>γ</sup>
<b>Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	45,5 <sup>β</sup>	57,8 <sup>β</sup>	29,8
<b>Σωματικό βάρος</b>			
Αρχική τιμή (μέση) σε κιλά	88,7	85,4	86,7
% μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-3,7	-4,2	-1,2
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-2,5 <sup>β</sup> (-3,1,-1,9)	-2,9 <sup>β</sup> (-3,5,-2,3)	M/Δ <sup>γ</sup>
<b>Τριπλή θεραπεία με μετφορμίνη και σουλφονουρία (26 εβδομάδες)</b>			
	<b>Καναγλιφλοζίνη + μετφορμίνη και σουλφονουρία</b>		<b>Εικονικό φάρμακο + μετφορμίνη και σουλφονουρία (N = 156)</b>
	<b>100 mg (N = 157)</b>	<b>300 mg (N = 156)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Τιμή αναφοράς (μέση)	8,13	8,13	8,12
Μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-0,85	-1,06	-0,13
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-0,71 <sup>β</sup> (-0,90,-0,52)	-0,92 <sup>β</sup> (-1,11,-0,73)	M/Δ <sup>γ</sup>

<b>Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	43,2 <sup>β</sup>	56,6 <sup>β</sup>	18,0
<b>Σωματικό βάρος</b>			
Αρχική τιμή (μέση) σε κιλά	93,5	93,5	90,8
% μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-2,1	-2,6	-0,7
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-1,4 <sup>β</sup> (-2,1,-0,7)	-2,0 <sup>β</sup> (-2,7,-1,3)	M/Δ <sup>γ</sup>
<b>Επιπρόσθετη θεραπεία με ινσουλίνη<sup>δ</sup> (18 εβδομάδες)</b>			
	<b>Καναλιφλοζίνη + ινσουλίνη</b>		<b>Εικονικό φάρμακο + ινσουλίνη (N = 565)</b>
	<b>100 mg (N = 566)</b>	<b>300 mg (N = 587)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Τιμή αναφοράς (μέση)	8,33	8,27	8,20
Μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-0,63	-0,72	0,01
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-0,65 <sup>β</sup> (-0,73,-0,56)	-0,73 <sup>β</sup> (-0,82,-0,65)	M/Δ <sup>γ</sup>
<b>Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	19,8 <sup>β</sup>	24,7 <sup>β</sup>	7,7
<b>Σωματικό βάρος</b>			
Αρχική τιμή (μέση) σε κιλά	96,9	96,7	97,7
% μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-1,8	-2,3	0,1
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (97,5% CI)	-1,9 <sup>β</sup> (-2,2,-1,5)	-2,4 <sup>β</sup> (-2,8,-2,0)	M/Δ <sup>γ</sup>
<b>Τριπλή θεραπεία με μετφορμίνη και σιταγλιπτίνη<sup>ε</sup> (26 εβδομάδες)</b>			
	<b>Καναλιφλοζίνη + μετφορμίνη και σιταγλιπτίνη<sup>ς</sup> (N = 107)</b>		<b>Εικονικό φάρμακο + μετφορμίνη και σιταγλιπτίνη (N = 106)</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Τιμή αναφοράς (μέση τιμή)	8,53	8,38	
Μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-0,91	-0,01	
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-0,89 <sup>β</sup> (-1,19,-0,59)		
<b>Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	32 <sup>στ</sup>		12
<b>Γλυκόζη πλάσματος νηστείας (mg/dl)</b>			
Τιμή αναφοράς (μέση τιμή)	186	180	
Μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-30	-3	
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-27 <sup>β</sup> (-40,-14)		
<b>Σωματικό βάρος</b>			
Αρχική τιμή (μέση) σε κιλά	93,8	89,9	
% μεταβολής από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-3,4	-1,6	
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-1,8 <sup>β</sup> (-2,7,-0,9)		

- <sup>α</sup> Πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας με τη χρήση της τελευταίας παρατήρησης στη μελέτη πριν από τη θεραπεία γλυκαιμικής διάσωσης.
- <sup>β</sup>  $p < 0,001$  σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.
- <sup>γ</sup> Δεν εφαρμόζεται.
- <sup>δ</sup> Η καναγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ινσουλίνη (με ή χωρίς άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τη γλυκόζη).
- <sup>ε</sup> Καναγλιφλοζίνη 100 mg τιτλοποιημένη προς τα πάνω στα 300 mg
- <sup>στ</sup>  $p < 0,01$  σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο
- <sup>ζ</sup> Το 90,7% των συμμετεχόντων στην ομάδα της καναγλιφλοζίνης τιτλοποιήθηκαν στα 300 mg

Εκτός από τις μελέτες που παρουσιάστηκαν παραπάνω, η γλυκαιμική αποτελεσματικότητα που παρατηρήθηκε σε μια υπομελέτη διπλής θεραπείας διάρκειας 18 εβδομάδων με μία σουλφονουρία και μια τριπλή θεραπεία διάρκειας 26 εβδομάδων με μετφορμίνη και πιογλιταζόνη ήταν γενικά συγκρίσιμη με εκείνη που παρατηρήθηκε σε άλλες μελέτες.

#### Ελεγχόμενες με δραστικό παράγοντα μελέτες

Η καναγλιφλοζίνη συγκρίθηκε με τη γλιμεπιρίδη ως διπλή θεραπεία με μετφορμίνη και συγκρίθηκε με τη σιταγλιπτίνη ως τριπλή θεραπεία με μετφορμίνη και μία σουλφονουρία (πίνακας 5). Η καναγλιφλοζίνη 100 mg ως διπλή θεραπεία με μετφορμίνη οδήγησε σε παρόμοιες μειώσεις της HbA<sub>1c</sub> από την τιμή αναφοράς και η δόση των 300 mg οδήγησε σε ανώτερες ( $p < 0,05$ ) μειώσεις της HbA<sub>1c</sub> σε σχέση με τη γλιμεπιρίδη, επιδεικνύοντας έτσι μη κατωτερότητα. Ένα χαμηλότερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με καναγλιφλοζίνη 100 mg (5,6%) και καναγλιφλοζίνη 300 mg (4,9%) εμφάνισαν τουλάχιστον ένα επεισόδιο/συμβάν υπογλυκαιμίας στο διάστημα των 52 εβδομάδων θεραπείας σε σχέση με την ομάδα που αντιμετωπίστηκε με γλιμεπιρίδη (34,2%). Σε μια μελέτη σύγκρισης της καναγλιφλοζίνης 300 mg με τη σιταγλιπτίνη 100 mg σε τριπλή θεραπεία με μετφορμίνη και μία σουλφονουρία, η καναγλιφλοζίνη επέδειξε μη κατώτερη ( $p < 0,05$ ) και ανώτερη ( $p < 0,05$ ) μείωση της HbA<sub>1c</sub> σε σχέση με τη σιταγλιπτίνη. Η συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων/συμβάντων υπογλυκαιμίας με την καναγλιφλοζίνη 300 mg και τη σιταγλιπτίνη 100 mg ήταν 40,7% και 43,2%, αντίστοιχα. Επίσης παρατηρήθηκαν σημαντικές βελτιώσεις του σωματικού βάρους και μειώσεις της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση τόσο με τη γλιμεπιρίδη όσο και με τη σιταγλιπτίνη.

**Πίνακας 5: Αποτελεσματικότητα από ελεγχόμενες με δραστικό παράγοντα μελέτες<sup>α</sup>**

Σύγκριση με γλιμεπιρίδη ως διπλή θεραπεία με μετφορμίνη(52 εβδομάδες)			
	Καναγλιφλοζίνη + μετφορμίνη		Γλιμεπιρίδη (τιτλοποιημένη) + μετφορμίνη (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Τιμή αναφοράς (μέση)	7,78	7,79	7,83
Μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-0,82	-0,93	-0,81
Διαφορά από τη γλιμεπιρίδη (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-0,01 <sup>β</sup> (-0,11,0,09)	-0,12 <sup>β</sup> (-0,22, -0,02)	M/Δ <sup>γ</sup>
<b>Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	53,6	60,1	55,8
<b>Σωματικό βάρος</b>			
Αρχική τιμή (μέση) σε κιλά	86,8	86,6	86,6
% μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-4,2	-4,7	1,0
Διαφορά από τη γλιμεπιρίδη (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-5,2 <sup>β</sup> (-5,7, -4,7)	-5,7 <sup>β</sup> (-6,2, -5,1)	M/Δ <sup>γ</sup>

<b>Σύγκριση με σιταγλιπτίνη ως τριπλή θεραπεία με μετφορμίνη και σουλφονουρία (52 εβδομάδες)</b>		
	<b>Καναγλιφλοζίνη 300 mg + μετφορμίνη και σουλφονουρία (N = 377)</b>	<b>Σιταγλιπτίνη 100 mg + μετφορμίνη και σουλφονουρία (N = 378)</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Τιμή αναφοράς (μέση)	8,12	8,13
Μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-1,03	-0,66
Διαφορά από τη σιταγλιπτίνη (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-0,37 <sup>β</sup> (-0,50,-0,25)	M/Δ <sup>γ</sup>
<b>Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	47,6	35,3
<b>Σωματικό βάρος</b>		
Αρχική τιμή (μέση) σε κιλά	87,6	89,6
% μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-2,5	0,3
Διαφορά από τη σιταγλιπτίνη (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-2,8 <sup>δ</sup> (-3,3,-2,2)	M/Δ <sup>γ</sup>

<sup>α</sup> Πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας με τη χρήση της τελευταίας παρατήρησης στη μελέτη πριν από τη θεραπεία γλυκαιμικής διάσωσης.

<sup>β</sup> p < 0,05.

<sup>γ</sup> Δεν εφαρμόζεται.

<sup>δ</sup> p < 0,001.

#### Καναγλιφλοζίνη ως αρχική θεραπεία συνδυασμού με μετφορμίνη

Η καναγλιφλοζίνη αξιολογήθηκε σε συνδυασμό με μετφορμίνη ως αρχική θεραπεία συνδυασμού σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και αποτυχία με δίαιτα και άσκηση. Η καναγλιφλοζίνη 100 mg και η καναγλιφλοζίνη 300 mg σε συνδυασμό με μετφορμίνη XR οδήγησαν σε στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη βελτίωση της HbA<sub>1c</sub> σε σύγκριση με τις αντίστοιχες δόσεις καναγλιφλοζίνης (100 mg και 300 mg) μεμονωμένα ή τη μετφορμίνη XR μεμονωμένα (πίνακας 6).

**Πίνακας 6: Αποτελέσματα από την 26 εβδομάδων ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα κλινική μελέτη της καναγλιφλοζίνης ως αρχική θεραπεία συνδυασμού με μετφορμίνη\***

<b>Παράμετρος αποτελεσματικότητας</b>	<b>Μετφορμίνη XR (N = 237)</b>	<b>Καναγλιφλοζίνη 100 mg (N = 237)</b>	<b>Καναγλιφλοζίνη 300 mg (N = 238)</b>	<b>Καναγλιφλοζίνη 100 mg + μετφορμίνη XR (N = 237)</b>	<b>Καναγλιφλοζίνη 300 mg + μετφορμίνη XR (N = 237)</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>					
Τιμή αναφοράς (μέση τιμή)	8,81	8,78	8,77	8,83	8,90
Μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-1,30	-1,37	-1,42	-1,77	-1,78
Διαφορά από την καναγλιφλοζίνη 100 mg (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI) †				-0,40 <sup>‡</sup> (-0,59, -0,21)	

Διαφορά από την καναγλιφλοζίνη 300 mg (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI) †					-0,36‡ (-0,56, -0,17)
Διαφορά από τη μετφορμίνη XR (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI) †		-0,06‡ (-0,26, 0,13)	-0,11‡ (-0,31, 0,08)	-0,46‡ (-0,66, -0,27)	-0,48‡ (-0,67, -0,28)
<b>Ποσοστό ασθενών που πέτυχαν HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	43	39	43	50 <sup>§§</sup>	57 <sup>§§</sup>
<b>Σωματικό βάρος</b>					
Αρχική τιμή (μέση) σε κιλά	92,1	90,3	93,0	88,3	91,5
% μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-2,1	-3,0	-3,9	-3,5	-4,2
Διαφορά από τη μετφορμίνη XR (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI) †		-0,9 <sup>§§</sup> (-1,6, -0,2)	-1,8 <sup>§</sup> (-2,6, -1,1)	-1,4‡ (-2,1, -0,6)	-2,1‡ (-2,9, -1,4)

\* Πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας

† Μέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων με προσαρμογή για συμμεταβλητές όπως η αρχική τιμή και ο παράγοντας διαστρωμάτωσης

‡ Προσαρμοσμένη τιμή p = 0,001

§ Προσαρμοσμένη τιμή p < 0,01

§§ Προσαρμοσμένη τιμή p < 0,05

### Ειδικόι πληθυσμοί

Σε τρεις μελέτες που διεξήχθησαν σε ειδικούς πληθυσμούς (ηλικιωμένοι ασθενείς, ασθενείς με eGFR 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> έως < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> και ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο ή ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου), η καναγλιφλοζίνη προστέθηκε στις τρέχουσες θεραπείες σταθερών δόσεων των ασθενών για την αντιμετώπιση του διαβήτη (δίαιτα, μονοθεραπεία ή θεραπεία συνδυασμού).

#### *Ηλικιωμένοι*

Συνολικά 714 ασθενείς ηλικίας ≥ 55 ετών έως ≤ 80 ετών (227 ασθενείς ηλικίας 65 ετών έως < 75 ετών και 46 ασθενείς ηλικίας 75 ετών έως ≤ 80 ετών) με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο υπό την τρέχουσα αντιδιαβητική θεραπεία (φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τη γλυκόζη και/ή δίαιτα και άσκηση) συμμετείχαν σε μία διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 26 εβδομάδων. Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές (p < 0,001) μεταβολές της HbA<sub>1c</sub> από την τιμή αναφοράς σε σχέση με το εικονικό φάρμακο -0,57% και -0,70% για τα 100 mg και 300 mg, αντίστοιχα (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8).

#### *Ασθενείς με eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>*

Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση ασθενών (N = 721) με τιμή αναφοράς του eGFR 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> έως < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, η καναγλιφλοζίνη επέφερε κλινικά σημαντική μείωση της HbA<sub>1c</sub> σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, με -0,47% για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και -0,52% για την καναγλιφλοζίνη 300 mg. Οι ασθενείς με τιμή αναφοράς eGFR 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> έως < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg εμφάνισαν

μέση βελτίωση του ποσοστού μεταβολής του σωματικού βάρους σε σχέση με το εικονικό φάρμακο κατά -1,8% και -2,0%, αντίστοιχα.

Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση ασθενών (N = 348) με τιμή αναφοράς του eGFR < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, η καναγλιφλοζίνη επέφερε μέτρια μείωση της HbA<sub>1c</sub> σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, με -0,23% για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και -0,39% για την καναγλιφλοζίνη 300 mg.

Η πλειοψηφία των ασθενών με τιμή αναφοράς του eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ελάμβαναν θεραπεία με ινσουλίνη και/ή μία σουλφονουλουρία. Παρατηρήθηκε αύξηση των επεισοδίων/συμβάντων υπογλυκαιμίας κατά την προσθήκη της καναγλιφλοζίνης στην ινσουλίνη και/ή τη σουλφονουλουρία, γεγονός που συνάδει με την αναμενόμενη αύξηση της υπογλυκαιμίας όταν ένα φαρμακευτικό προϊόν που δεν σχετίζεται με την υπογλυκαιμία προστίθεται σε ινσουλίνη και/ή μία σουλφονουλουρία (βλέπε παράγραφο 4.8).

### Γλυκόζη πλάσματος νηστείας

Σε τέσσερις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η χορήγηση καναγλιφλοζίνης ως μονοθεραπεία ή ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ένα ή δύο από στόματος χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τη γλυκόζη οδήγησε σε μέσες μεταβολές της FPG από την τιμή αναφοράς σε σχέση με το εικονικό φάρμακο από -1,2 mmol/l έως -1,9 mmol/l για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και από -1,9 mmol/l έως -2,4 mmol/l για την καναγλιφλοζίνη 300 mg, αντίστοιχα. Αυτές οι μειώσεις διατηρήθηκαν καθ' όλη την περίοδο θεραπείας και σχεδόν μεγιστοποιήθηκαν μετά την πρώτη ημέρα της θεραπείας.

### Μεταγευματική γλυκόζη

Με τη χρήση δοκιμασίας πρόκλησης μεικτού γεύματος, η καναγλιφλοζίνη ως μονοθεραπεία ή ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ένα ή δύο από στόματος χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τη γλυκόζη μείωσε τη μεταγευματική γλυκόζη (PPG) από την τιμή αναφοράς σε σχέση με το εικονικό φάρμακο κατά -1,5 mmol/l έως -2,7 mmol/l για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και κατά -2,1 mmol/l έως -3,5 mmol/l για τα 300 mg, αντίστοιχα, λόγω των μειώσεων των συγκεντρώσεων της προγευματικής γλυκόζης και της μειωμένης μεταγευματικής διακύμανσης της γλυκόζης.

### Σωματικό βάρος

Η καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg ως μονοθεραπεία και ως επιπρόσθετη θεραπεία σε διπλή ή τριπλή θεραπεία οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές μειώσεις στο ποσοστό του σωματικού βάρους στις 26 εβδομάδες σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Σε δύο ελεγχόμενες με δραστικό παράγοντα μελέτες σύγκρισης της καναγλιφλοζίνης με τη γλιμεπιρίδη και τη σιταγλιπτίνη, διάρκειας 52 εβδομάδων, οι διατηρούμενες και στατιστικά σημαντικές μέσες μειώσεις στο ποσοστό του σωματικού βάρους για την καναγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη ήταν -4,2% και -4,7% για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το συνδυασμό γλιμεπιρίδης και μετφορμίνης (1,0%) και -2,5% για την καναγλιφλοζίνη 300 mg σε συνδυασμό με μετφορμίνη και μία σουλφονουλουρία σε σύγκριση με τη σιταγλιπτίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη και μία σουλφονουλουρία (0,3%).

Μία υποομάδα ασθενών (N = 208) από την ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα μελέτη διπλής θεραπείας με μετφορμίνη, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε απορροφησιμετρία ακτίνωνΧ διπλής ενέργειας (DXA) και αξονική τομογραφία κοιλίας (CT) για την αξιολόγηση της σύστασης σώματος, έδειξε ότι περίπου τα δύο τρίτα της απώλειας σωματικού βάρους με την καναγλιφλοζίνη οφείλονταν σε απώλεια λιπώδους ιστού, με παρόμοια απώλεια στις ποσότητες σπλαχνικού και κοιλιακού υποδόριου λίπους. Διακόσιοι έντεκα (211) ασθενείς από την κλινική μελέτη σε ηλικιωμένους ασθενείς συμμετείχαν σε μία υπομελέτη σύστασης σώματος χρησιμοποιώντας ανάλυση της σύστασης σώματος με DXA. Αυτή η μελέτη έδειξε ότι περίπου τα δύο τρίτα της απώλειας βάρους που σχετίζεται με την καναγλιφλοζίνη οφείλονταν σε απώλεια λιπώδους ιστού σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Δεν



παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές της οστικής πυκνότητας στις σπογγώδεις και φλοιώδεις περιοχές.

### Αρτηριακή πίεση

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η θεραπεία με καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg οδήγησε σε μέση μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά -3,9 mmHg και -5,3 mmHg, αντιστοίχως, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (-0,1 mmHg), και σε μικρότερη επίδραση στη διαστολική αρτηριακή πίεση, με μέση μεταβολή -2,1 mmHg και -2,5 mmHg για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg, αντιστοίχως, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (-0,3 mmHg). Δεν υπήρξε αξιοσημείωτη μεταβολή στην καρδιακή συχνότητα.

### Ασθενείς με τιμή HbA<sub>1c</sub> αναφοράς > 10% έως ≤ 12%

Μια υπομελέτη ασθενών με τιμή HbA<sub>1c</sub> αναφοράς > 10% έως ≤ 12% που έλαβαν καναγλιφλοζίνη ως μονοθεραπεία οδήγησε σε μειώσεις από την τιμή HbA<sub>1c</sub> αναφοράς (μη προσαρμοσμένες για το εικονικό φάρμακο) κατά -2,13% και -2,56% για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg, αντιστοίχως.

### Καρδιαγγειακές εκβάσεις στο πρόγραμμα CANVAS

Η επίδραση της καναγλιφλοζίνης στα καρδιαγγειακά επεισόδια σε ενήλικες με διαβήτη τύπου 2, οι οποίοι είχαν εγκατεστημένη καρδιαγγειακή (CV) νόσο ή κίνδυνο για CVD (δύο ή περισσότερους CV παράγοντες κινδύνου) αξιολογήθηκε στο Πρόγραμμα CANVAS (ενιαία ανάλυση των μελετών CANVAS και CANVAS-R). Οι μελέτες αυτές ήταν πολυκεντρικές, πολυεθνικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, παράλληλων ομάδων, με παρόμοια κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού και παρόμοιο πληθυσμό ασθενών. Το Πρόγραμμα CANVAS συνέκρινε τον κίνδυνο εμφάνισης Μείζονος Ανεπιθύμητου Καρδιαγγειακού Συμβάντος (MACE), το οποίο ορίστηκε ως το σύνθετο σημείο που περιλάμβανε θάνατο από καρδιαγγειακά αίτια, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ανάμεσα στην καναγλιφλοζίνη και το εικονικό φάρμακο, σε ασθενείς που λάμβαναν καθιερωμένες θεραπείες για τον διαβήτη και την αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο.

Στη μελέτη CANVAS, οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1:1 για να λάβουν καναγλιφλοζίνη 100 mg, καναγλιφλοζίνη 300 mg ή αντίστοιχο εικονικό φάρμακο. Στη μελέτη CANVAS-R, οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1 για να λάβουν καναγλιφλοζίνη 100 mg ή αντίστοιχο εικονικό φάρμακο και επιτρεπόταν η τιτλοποίηση στα 300 mg (ανάλογα με την ανοχή και τις γλυκαιμικές ανάγκες) μετά την Εβδομάδα 13. Οι συγχορηγούμενες θεραπείες κατά του διαβήτη και της αθηροσκλήρωσης μπορούσαν να προσαρμοστούν, σύμφωνα με την καθιερωμένη φροντίδα για αυτές τις νόσους.

Συνολικά 10.134 ασθενείς έλαβαν θεραπεία (4.327 στη μελέτη CANVAS και 5.807 στη μελέτη CANVAS-R – συνολικά 4.344 τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο και 5.790 σε καναγλιφλοζίνη) με μέση διάρκεια έκθεσης 149 εβδομάδων (223 εβδομάδες στη μελέτη CANVAS και 94 εβδομάδες στη μελέτη CANVAS-R). Η κατάσταση των ζωτικών σημείων ελέγχθηκε στο 99,6% των συμμετεχόντων στις δύο μελέτες. Η μέση ηλικία ήταν 63 έτη και το 64% ήταν άνδρες. Το 66% των συμμετεχόντων είχε ιστορικό εγκατεστημένης καρδιαγγειακής νόσο, με το 56% να έχει ιστορικό στεφανιαίας νόσου, το 19% αγγειακή εγκεφαλική νόσο και το 21% περιφερική αγγειοπάθεια – το 14% είχε ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας.

Η μέση τιμή HbA<sub>1c</sub> αναφοράς ήταν 8,2% και η μέση διάρκεια του διαβήτη ήταν 13,5 έτη.

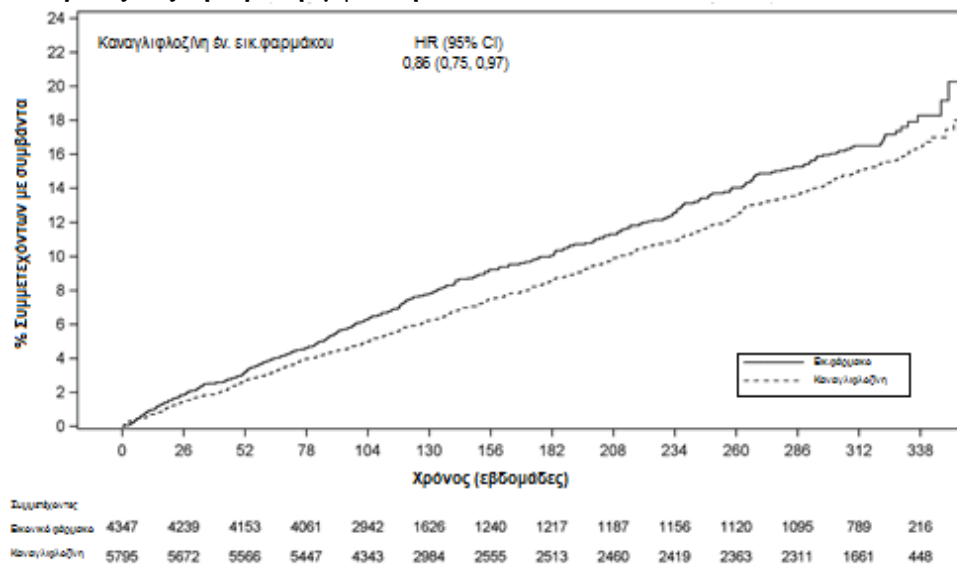
Οι ασθενείς απαιτούνταν να έχουν eGFR > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> κατά την ένταξη στη μελέτη. Η νεφρική λειτουργία στην έναρξη ήταν φυσιολογική ή εμφάνιζε ήπια έκπτωση στο 80% των ασθενών, ενώ εμφάνιζε μέτρια έκπτωση στο 20% των ασθενών (μέσος eGFR 77 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Στην έναρξη, οι ασθενείς λάμβαναν ένα ή περισσότερα αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένης μετφορμίνης (77%), ινσουλίνης (50%) και σουλφονουλουριών (43%).

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο στο Πρόγραμμα CANVAS ήταν ο χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση MACE. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία στο πλαίσιο ενός διαδοχικού ελέγχου υπόθεσης υπό όρους ήταν η θνητότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας και η θνητότητα από καρδιαγγειακά αίτια.

Οι ασθενείς στις ομάδες της καναγλιφλοζίνης συγκεντρωτικά (συγκεντρωτική ανάλυση της καναγλιφλοζίνης 100 mg, της καναγλιφλοζίνης 300 mg και της καναγλιφλοζίνης που τιτλοποιήθηκε από τα 100 mg στα 300 mg) είχαν χαμηλότερο ποσοστό MACE σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο: 2,69 έναντι 3,15 ασθενείς ανά 100 ασθενο-έτη (HR της συγκεντρωτικής ανάλυσης: 0,86, 95% CI (0,75, 0,97)).

Βάσει του διαγράμματος Kaplan-Meier για την πρώτη εμφάνιση MACE, που παρουσιάζεται παρακάτω, η μείωση των MACE στην ομάδα της καναγλιφλοζίνης παρατηρήθηκε ήδη από την Εβδομάδα 26 και διατηρήθηκε καθ' όλη την υπόλοιπη διάρκεια της μελέτης (βλέπε Σχήμα 1).

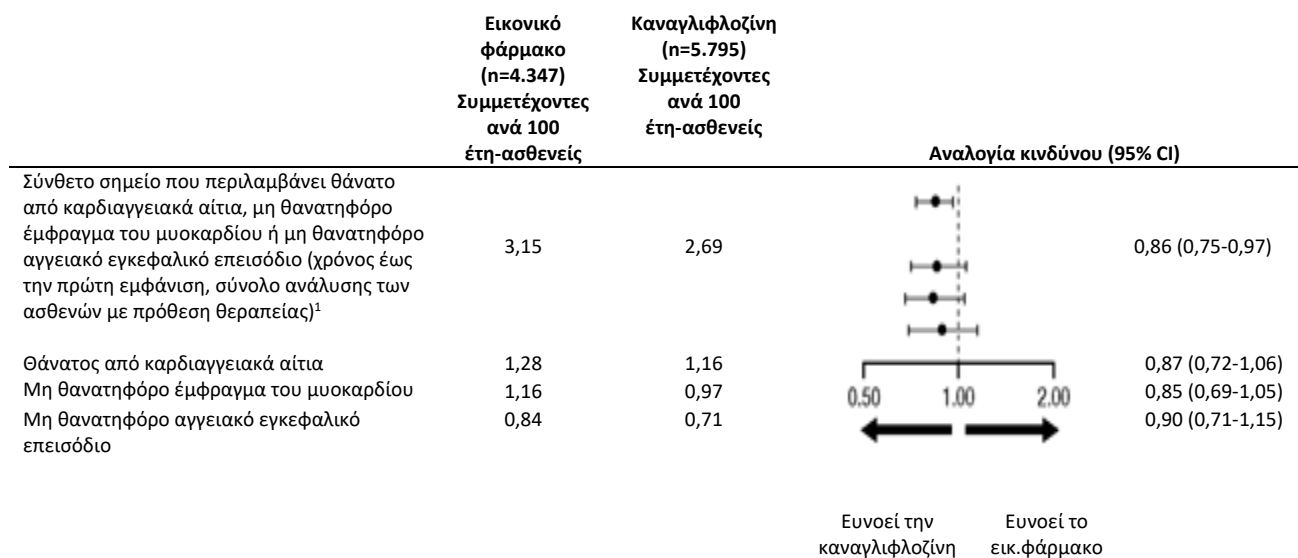
**Σχήμα 1: Χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση MACE**



Υπήρχαν 2.011 ασθενείς με eGFR 30 έως < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Τα ευρήματα για τα MACE στις υποομάδες 30 έως < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 30 έως < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> και 45 έως < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> συμφωνούν με τα συνολικά ευρήματα.

Κάθε στοιχείο MACE συνέβαλε θετικά στο συνολικό σύνθετο σημείο, όπως παρουσιάζεται στο Σχήμα 2. Τα αποτελέσματα για τις δόσεις των 100 mg και 300 mg της καναγλιφλοζίνης συμφωνούσαν με τα αποτελέσματα για τις ομάδες συνδυασμένης δόσης.

**Σχήμα 2: Επίδραση της θεραπείας στο πρωτεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο και στα συστατικά του**



<sup>1</sup> Τιμή P για την ανωτερότητα (αμφίπλευρη) = 0,0158.

### Θνητότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας στο πρόγραμμα CANVAS

Στη συνδυασμένη ομάδα της καναλιφλοζίνης, ο HR για τη θνητότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν 0,87, 95% CI (0,74, 1,01).

### Καρδιακή ανεπάρκεια που απαιτούσε εισαγωγή στο νοσοκομείο στο πρόγραμμα CANVAS

Η καναλιφλοζίνη μείωσε τον κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας που απαιτούσε εισαγωγή στο νοσοκομείο, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (HR: 0,67, 95% CI (0,52, 0,87)).

### Νεφρικά καταληκτικά σημεία στο πρόγραμμα CANVAS

Για το χρονικό διάστημα μέχρι το πρώτο αξιολογημένο συμβάν νεφροπάθειας (διπλασιασμός κρεατινίνης ορού, ανάγκη για θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης, και θάνατος νεφρικής αιτιολογίας) το HR ήταν 0,53 (95% CI: 0,33, 0,84) για την καναλιφλοζίνη (0,15 συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη) έναντι του εικονικού φαρμάκου (0,28 συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη). Επιπλέον, η αύξηση της αλβουμινουρίας ήταν 25,8% με την καναλιφλοζίνη έναντι 29,2% με το εικονικό φάρμακο (HR: 0,73; 95% CI: 0,67, 0,79) σε ασθενείς με νορμο- ή μικρο-αλβουμινουρία κατά την έναρξη.

### Νεφρικές εκβάσεις στη μελέτη CREDENCE

Η επίδραση της θεραπείας με καναλιφλοζίνη 100 mg στα νεφρικά συμβάντα σε ενήλικες με διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφρική νόσο (ΔNN) με εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) 30 έως < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> και λευκωματουρία (κρεατινίνη > 300 έως 5.000 mg/g), αξιολογήθηκε στη δοκιμή κλινικής αξιολόγησης της καναλιφλοζίνης και των νεφρικών συμβάντων σε διαβήτη με εγκατεστημένη νεφροπάθεια (μελέτη CREDENCE). Επρόκειτο για μία πολυκεντρική, πολυεθνική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, καθοδηγούμενη βάσει συμβάντων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη παράλληλων ομάδων. Η μελέτη CREDENCE συνέκρινε τον κίνδυνο εμφάνισης ΔNN ως σύνθετο σημείο που περιελάμβανε νεφρική νόσο τελικού σταδίου, διπλασιασμό της κρεατινίνης ορού και θάνατο από νεφρικά ή καρδιαγγειακά αίτια, μεταξύ της καναλιφλοζίνης 100 mg και του εικονικού φαρμάκου με ταυτόχρονη λήψη των καθιερωμένων αγωγών για ΔNN, συμπεριλαμβανομένου αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACEi) ή του αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης (ARB). Στη μελέτη αυτή δεν διερευνήθηκε η θεραπεία με καναλιφλοζίνη 300 mg.

Οι συμμετέχοντες στη μελέτη CREDESCENCE τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1 σεκαναλιφλοζίνη 100 mg ή εικονικό φάρμακο, με στρωματοποίηση βάσει αρχικού eGFR 30 έως < 45, 45 έως < 60, 60 έως < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Η θεραπεία με καναλιφλοζίνη 100 mg συνεχίστηκε στους ασθενείς μέχρι την έναρξη αιμοκάθαρσης ή τη διενέργεια μεταμόσχευσης νεφρού.

Συνολικά 4,397 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για μέση διάρκεια έκθεσης 115 εβδομάδων. Η μέση ηλικία ήταν 63 έτη και το 66% ήταν άνδρες.

Η μέση αρχική τιμή HbA<sub>1c</sub> ήταν 8,3% και ο διάμεσος αρχικός λόγος λευκοματίνης/κρεατινίνης ήταν 927 mg/g. Οι πιο συχνόι αντιπεργλυκαιμικοί παράγοντες (AHA) που χρησιμοποιήθηκαν κατά την έναρξη ήταν ινσουλίνη (65,5%), διγουανίδες (57,8%) και σουλφονουλιδίες (28,8%). Σχεδόν όλοι οι συμμετέχοντες (99,9%) λάμβαναν αγωγή με ACEi ή ARB κατά την τυχαιοποίηση. Περίπου το 92% των συμμετεχόντων λάμβανε καρδιαγγειακή θεραπεία (μη περιλαμβανομένων ACEi/ARB) κατά την έναρξη, ενώ το 60% λάμβανε αντιθρομβωτικό παράγοντα (συμπεριλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος) και το 69% λάμβανε στατίνες.

Ο μέσος αρχικός eGFR ήταν 56,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> και περίπου το 60% του πληθυσμού είχε αρχικό eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Το ποσοστό των συμμετεχόντων με προηγούμενη καρδιαγγειακή (CV) νόσο ήταν 50,4%. Το 14,8% είχε ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας.

Το κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο στη μελέτη CREDESCENCE ήταν ο χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (ESKD) (οριζόμενη ως eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, έναρξη αιμοκάθαρσης ή διενέργεια μεταμόσχευσης νεφρού), ο διπλασιασμός της κρεατινίνης ορού και ο θάνατος από νεφρικά ή καρδιαγγειακά αίτια.

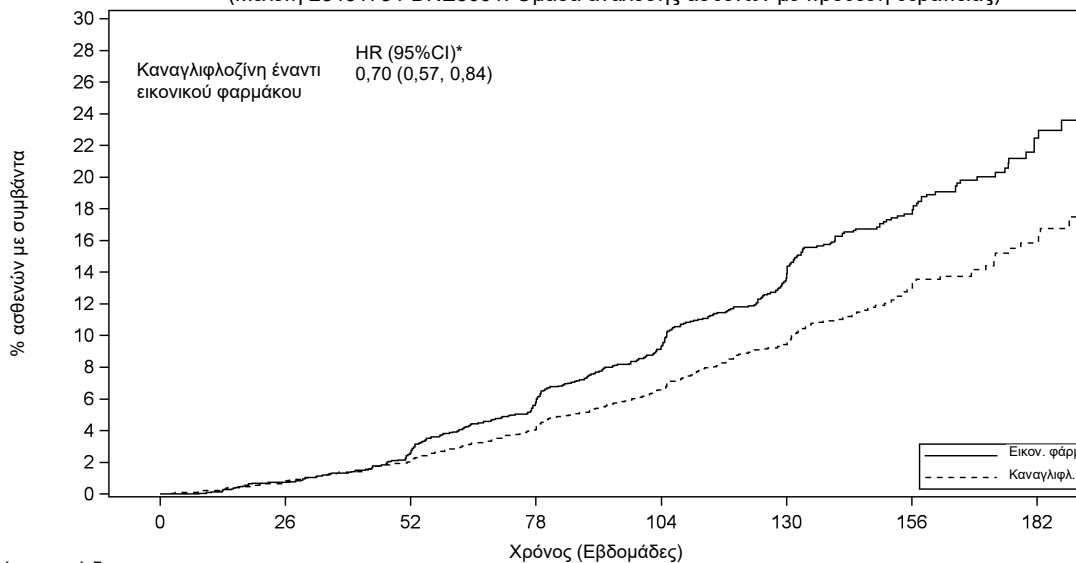
Η θεραπεία με καναλιφλοζίνη 100 mg μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο πρώτης εμφάνισης του κύριου σύνθετου καταληκτικού σημείου του ESKD, του διπλασιασμού της κρεατινίνης ορού και του θανάτου από νεφρικά ή καρδιαγγειακά αίτια [p < 0,0001, HR: 0,70, 95% CI: 0,57, 0,84] (βλέπε Σχήμα 4). Η επίδραση της θεραπείας ήταν συνεπής σε όλες τις υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων των τριών στρωμάτων του eGFR και των ατόμων με ή χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου.

Βάσει του παρακάτω γραφήματος Kaplan-Meier για τον χρόνο έως την πρώτη εμφάνιση του κύριου σύνθετου καταληκτικού σημείου, η επίδραση της θεραπείας με καναλιφλοζίνη 100 mg ήταν εμφανής από την Εβδομάδα 52 και διατηρήθηκε μέχρι το τέλος της μελέτης (βλέπε Σχήμα 3).

Η θεραπεία με καναλιφλοζίνη 100 mg μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο των καρδιαγγειακών δευτερευόντων καταληκτικών σημείων, όπως φαίνεται στο Σχήμα 4.

### Σχήμα 3: CREDENCE: Χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση του κύριου σύνθετου καταληκτικού σημείου

(Μελέτη 28431754-DNE3001: Ομάδα ανάλυσης ασθενών με πρόθεση θεραπείας)



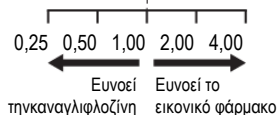
Ασθενείς διατρέχοντες κίνδυνο

Εικονικό φάρμακο	2199	2178	2132	2047	1725	1129	621	170
Καναλιφλοζίνη	2202	2181	2145	2081	1786	1211	646	196

\* 95% RCI (επαναλαμβανόμενο διάστημα εμπιστοσύνης) για το κύριο καταληκτικό σημείο με έλεγχο οικογενούςσφάλματος τύπου I σε αμφίπλευρο επίπεδο σημαντικότητας 0,05.

### Σχήμα 4: Επίδραση της θεραπείας ως προς το κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο και τις συνιστώσες του και ως προς τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

Καταληκτικό σημείο	Εικονικό φάρμακο		Καναλιφλοζίνη		Λόγος κινδύνου (95% CI)	Τιμή P
	n/N (%)	Ποσοστό συμβάντων ανά 100 ασθενο-έτη	n/N (%)	Ποσοστό συμβάντων ανά 100 ασθενο-έτη		
Κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο	340/2199 (15,5)	6,12	245/2202 (11,1)	4,32	0,70 (0,57, 0,84)*	<0,0001
ESKD	165/2199 (7,5)	2,94	116/2202 (5,3)	2,04	0,68 (0,54, 0,86)	0,0015
Διπλάσιασμός κρεατινίνης ορού	188/2199 (8,5)	3,38	118/2202 (5,4)	2,07	0,60 (0,48, 0,76)	<0,0001
Θάνατος από νεφρικά αίτια	5/2199 (0,2)	0,09	2/2202 (0,1)	0,03	-	-
Θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια†	140/2199 (6,4)	2,44	11/2202 (5,0)	1,90	0,78 (0,61, 1,00)	NS
Σύνθετο σημείοθανάτου CV/HHF	253/2199 (11,5)	4,54	179/2202 (8,1)	3,15	0,69 (0,57, 0,83)	0,0001
Θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια, μη θανατηφόροEM, και μη θανατηφόρο εγκεφαλικό	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
Σύνθετο σημείο διπλάσιασμού κρεατινίνης, ESKDκαι θανάτου από νεφρικά αίτια	224/2199 (10,2)	4,04	153/2202 (6,9)	2,70	0,66 (0,53, 0,81)	<0,0001
Θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια†	140/2199 (6,4)	2,44	110/2202 (5,0)	1,90	0,78 (0,61, 1,00)	NS
Θνησιμότητα πάσης αιτιολογίας	201/2199 (9,1)	3,50	168/2202 (7,6)	2,90	0,83 (0,68, 1,02)	NS
Σύνθετο σημείο θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια, μη θανατηφόροEM, μη θανατηφόρο εγκεφαλικό, HHF, και νοσηλείας για ασταθή στηθάγχη	361/2199 (16,4)	6,69	273/2202 (12,4)	4,94	0,74 (0,63, 0,86)	NS



CI, διάστημα εμπιστοσύνης,ESKD, νεφρική νόσος τελικού σταδίου, CV, καρδιαγγειακό αίτιο, NS, μη σημαντικό, HHF, νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια,EM, έμφραγμα μυοκαρδίου.

\*95% RCI (επαναλαμβανόμενο διάστημα εμπιστοσύνης) για το κύριο καταληκτικό σημείο με έλεγχο του family wise σφάλματος τύπου I σε αμφίπλευρο επίπεδο σημαντικότητας 0,05.

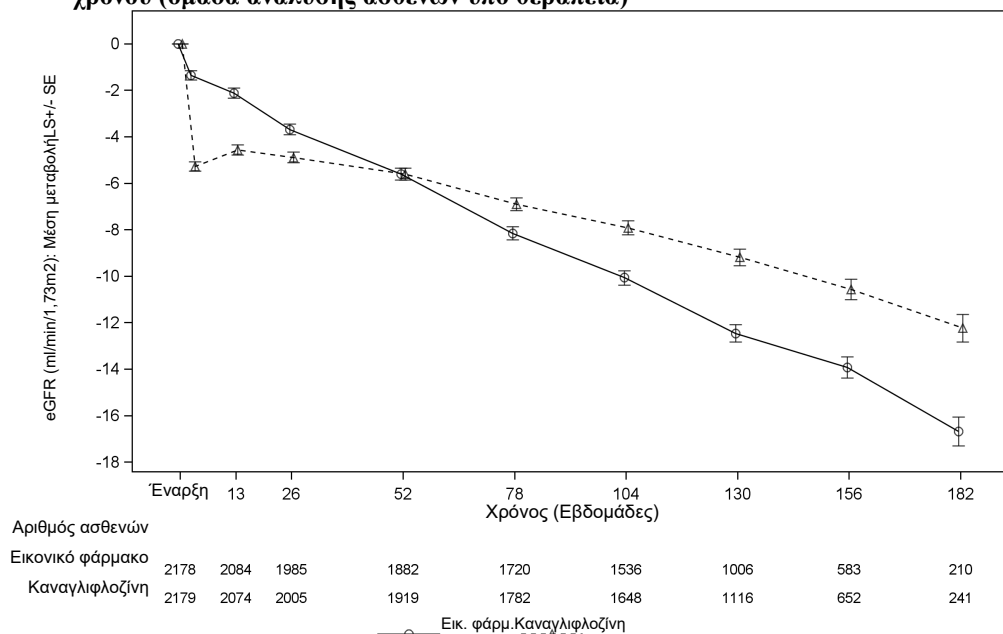
Ο έλεγχος του κύριου και των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων διενεργήθηκε με αμφίπλευρο επίπεδο άλφα 0,022 και 0,38, αντίστοιχα.

†Ο θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια (CV) παρουσιάζεται τόσο ως συνιστώσα του κύριου σύνθετου καταληκτικού σημείου όσο και ως δευτερέον καταληκτικό σημείο που υποβλήθηκε σε επίσημο έλεγχο υποθέσεων

Όπως φαίνεται στο Σχήμα 5, ο eGFR στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο παρουσίασε προοδευτική γραμμική μείωση με την πάροδο του χρόνου. Σε αντίθεση, στην ομάδα της καναλιφλοζίνης ο eGFR παρουσίασε οξεία μείωση την Εβδομάδα 3, ακολουθούμενη από

μετριασμένη μείωση με την πάροδο του χρόνου. Μετά την Εβδομάδα 52, η μέση μείωση ελαχίστων τετραγώνων (LS) του eGFR ήταν μικρότερη στην ομάδα της καναγλιφλοζίνης σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου και η επίδραση διατηρήθηκε μέχρι το τέλος της θεραπείας.

**Σχήμα 5: Μέση μεταβολή ελαχίστων τετραγώνων (LS) του eGFR από την έναρξη με την πάροδο του χρόνου (ομάδα ανάλυσης ασθενών υπό θεραπεία)**



Στη μελέτη CREDESCENCE, η συχνότητα εμφάνισης των σχετιζόμενων με τους νεφρούς συμβάντων ήταν μικρότερη στην ομάδα της καναγλιφλοζίνης 100 mg συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (5,71 και 7,91 ανά 100 ασθενο-έτη στην ομάδα της καναγλιφλοζίνης 100 mg και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την καναγλιφλοζίνη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού με διαβήτη τύπου 2 (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η φαρμακοκινητική της καναγλιφλοζίνης είναι ουσιαστικά παρόμοια σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Μετά την από στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσης 100 mg και 300 mg σε υγιή άτομα, η καναγλιφλοζίνη απορροφήθηκε ταχέως, με τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (διάμεση τιμή  $T_{max}$ ) να παρατηρούνται σε 1 ώρα με 2 ώρες μετά τη δόση. Η  $C_{max}$  και η AUC της καναγλιφλοζίνης στο πλάσμα αυξήθηκαν κατά τρόπο ανάλογο της δόσης από τα 50 mg έως τα 300 mg. Η φαινομενική τελική ημιζωή ( $t_{1/2}$ ) (εκφράζεται ως μέση τιμή  $\pm$  τυπική απόκλιση) ήταν  $10,6 \pm 2,13$  ώρες και  $13,1 \pm 3,28$  ώρες για τις δόσεις των 100 mg και των 300 mg, αντίστοιχα. Σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε μετά από 4 ημέρες έως 5 ημέρες με μία φορά την ημέρα χορήγηση καναγλιφλοζίνης 100 mg έως 300 mg. Η καναγλιφλοζίνη δεν παρουσιάζει χρονο-εξαρτώμενη φαρμακοκινητική και συσσωρεύτηκε στο πλάσμα σε ποσοστό έως και 36% μετά από πολλαπλές δόσεις των 100 mg και 300 mg.

### Απορρόφηση

Η μέση απόλυτη από στόματος βιοδιαθεσιμότητα της καναγλιφλοζίνης είναι περίπου 65%. Η συγχορήγηση γεύματος υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά με καναγλιφλοζίνη δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της καναγλιφλοζίνης και ως εκ τούτου, το Invokana μπορεί να λαμβάνεται με ή

χωρίς τροφή. Ωστόσο, με βάση τη δυνατότητα μείωσης των μεταγευματικών διακυμάνσεων της γλυκόζης πλάσματος λόγω καθυστερημένης εντερικής απορρόφησης της γλυκόζης, συνιστάται το Inokana να λαμβάνεται πριν από το πρώτο γεύμα της ημέρας (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.1).

### Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής της καναγλιφλοζίνης σε σταθερή κατάσταση μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση σε υγιή άτομα ήταν 83,5 λίτρα, γεγονός που υποδηλώνει εκτεταμένη κατανομή στους ιστούς. Η καναγλιφλοζίνη συνδέεται σε εκτεταμένο βαθμό σε πρωτεΐνες του πλάσματος (99%) και ιδιαίτερα στη λευκωματίνη. Η σύνδεση με πρωτεΐνες είναι ανεξάρτητη από τις συγκεντρώσεις της καναγλιφλοζίνης στο πλάσμα. Η σύνδεση με πρωτεΐνες του πλάσματος δεν μεταβάλλεται σημαντικά σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία.

### Βιομετασχηματισμός

Η *O*-γλυκουρονιδίωση είναι η μείζων μεταβολική οδός αποβολής της καναγλιφλοζίνης, η οποία υφίσταται γλυκουρονιδίωση κυρίως από το UGT1A9 και το UGT2B4 σε δύο ανενεργούς μεταβολίτες *O*-γλυκουρονιδίου. Ο μεσολαβούμενος από το CYP3A4 (οξειδωτικός) μεταβολισμός της καναγλιφλοζίνης είναι ελάχιστος (περίπου 7%) στον άνθρωπο.

Σε μελέτες *in vitro*, η καναγλιφλοζίνη δεν ανέστειλε τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, ή CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, ούτε επήγαγε τα CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 σε συγκεντρώσεις υψηλότερες από τις θεραπευτικές. Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση στο CYP3A4 *in vivo* (βλέπε παράγραφο 4.5).

### Αποβολή

Μετά από εφάπαξ από στόματος χορήγηση δόσης [<sup>14</sup>C] καναγλιφλοζίνης σε υγιή άτομα, το 41,5%, το 7,0% και το 3,2% της χορηγούμενης ραδιενεργού δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα ως καναγλιφλοζίνη, ως υδροξυλιωμένος μεταβολίτης και ως μεταβολίτης *O*-γλυκουρονιδίου, αντίστοιχα. Η εντεροηπατική κυκλοφορία της καναγλιφλοζίνης ήταν αμελητέα.

Περίπου το 33% της χορηγούμενης ραδιενεργού δόσης απεκκρίθηκε στα ούρα, κυρίως ως μεταβολίτες *O*-γλυκουρονιδίου (30,5%). Ποσοστό μικρότερο από 1% της δόσης απεκκρίθηκε ως αμετάβλητη καναγλιφλοζίνη στα ούρα. Η νεφρική κάθαρση της καναγλιφλοζίνης στις δόσεις των 100 mg και 300 mg κυμάνθηκε από 1,30 ml/min έως 1,55 ml/min.

Η καναγλιφλοζίνη είναι μία ουσία με χαμηλή κάθαρση, με μέση συστηματική κάθαρση περίπου 192 ml/min σε υγιή άτομα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Σε μία ανοικτή μελέτη εφάπαξ δόσης αξιολογήθηκε η φαρμακοκινητική της καναγλιφλοζίνης 200 mg σε άτομα με διάφορους βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας (ταξινομήθηκε με χρήση της CrCl βάσει της εξίσωσης Cockcroft-Gault) σε σχέση με υγιή άτομα. Η μελέτη συμπεριέλαβε 8 άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CrCl  $\geq$  80 ml/min), 8 άτομα με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CrCl 50 ml/min έως < 80 ml/min), 8 άτομα με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCl 30 ml/min έως < 50 ml/min) και 8 άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl < 30 ml/min), καθώς και 8 άτομα με ESKD που υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση.

Η C<sub>max</sub> της καναγλιφλοζίνης παρουσίασε μέτρια αύξηση κατά 13%, 29% και 29% στα άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, αντίστοιχα, αλλά όχι στα άτομα που υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση. Σε σύγκριση με τα υγιή άτομα, η AUC της καναγλιφλοζίνης στο πλάσμα αυξήθηκε περίπου κατά 17%, 63% και 50% στα άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, αλλά ήταν παρόμοια για τους ασθενείς με ESKD και τα υγιή άτομα.

Η απομάκρυνση της καναγλιφλοζίνης μέσω αιμοδιύλισης ήταν αμελητέα.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Σε σχέση με τα άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων της  $C_{max}$  και της  $AUC_{\infty}$  της καναγλιφλοζίνης ήταν 107% και 110%, αντίστοιχα, σε άτομα κατηγορίας A κατά Child-Pugh (ήπια ηπατική δυσλειτουργία) και 96% και 111%, αντίστοιχα, σε άτομα κατηγορίας B κατά Child-Pugh (μέτρια) ηπατική δυσλειτουργία έπειτα από χορήγηση εφάπαξ δόσης καναγλιφλοζίνης 300 mg.

Αυτές οι διαφορές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με (σοβαρή) ηπατική δυσλειτουργία κατηγορίας C κατά Child-Pugh.

#### *Ηλικιωμένοι (ηλικίας $\geq 65$ ετών)*

Η ηλικία δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της καναγλιφλοζίνης βάσει μίας φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Μία παιδιατρική φάσης 1 μελέτη εξέτασε τη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική της καναγλιφλοζίνης σε παιδιά και εφήβους  $\geq 10$  μέχρι  $< 18$  ετών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Οι φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές αποκρίσεις που παρατηρήθηκαν ήταν σύμφωνες με εκείνες που βρέθηκαν σε ενήλικες ασθενείς.

#### *Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί*

##### **Φαρμακογενετική**

Τόσο το UGT1A9 όσο και το UGT2B4 υπόκεινται σε γενετικό πολυμορφισμό. Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση κλινικών δεδομένων, παρατηρήθηκαν αυξήσεις της AUC της καναγλιφλοζίνης κατά 26% σε φορείς του UGT1A9\*1/\*3 και κατά 18% σε φορείς του UGT2B4\*2/\*2. Αυτές οι αυξήσεις στην έκθεση της καναγλιφλοζίνης δεν αναμένεται να είναι κλινικά σημαντικές. Η επίδραση της ομοζυγωτίας (UGT1A9\*3/\*3, συχνότητα  $< 0,1\%$ ) είναι πιθανώς πιο αισθητή, αλλά δεν έχει διερευνηθεί.

Η ηλικία, η φυλή/εθνικότητα ή ο δείκτης μάζας σώματος δεν παρουσίασαν κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της καναγλιφλοζίνης βάσει μίας φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας.

Η καναγλιφλοζίνη δεν κατέδειξε επιδράσεις στη γονιμότητα και την πρόωμη εμβρυϊκή ανάπτυξη στους αρουραίους σε εκθέσεις έως και 19 φορές μεγαλύτερες από την ανθρώπινη έκθεση με τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για ανθρώπους (maximum recommended human dose, MRHD).

Σε μία μελέτη για την εμβρυϊκή ανάπτυξη σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν καθυστερήσεις στην οστεοποίηση των οστών του μεταταρσίου σε συστηματικές εκθέσεις 73 φορές και 19 φορές υψηλότερες από τις κλινικές εκθέσεις στις δόσεις των 100 mg και 300 mg. Δεν είναι γνωστό εάν οι καθυστερήσεις στην οστεοποίηση μπορούν να αποδοθούν στις επιδράσεις της καναγλιφλοζίνης στην ομοιόσταση του ασβεστίου που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες αρουραίους. Καθυστερήσεις στην οστεοποίηση παρατηρήθηκαν επίσης για το συνδυασμό καναγλιφλοζίνης και μετφορμίνης, οι οποίες



ήταν πιο έντονες έναντι εκείνων της μετορμίνης μόνο για εκθέσεις σε καναγλιφλοζίνη 43 φορές και 12 φορές υψηλότερες από τις κλινικές εκθέσεις με τις δόσεις των 100 mg και των 300 mg.

Σε μία μελέτη για την προ- και μεταγεννητική ανάπτυξη, η χορήγηση καναγλιφλοζίνης σε θηλυκούς αρουραίους από την ημέρα 6 της κυοφορίας έως την ημέρα 20 του θηλασμού οδήγησε σε μειωμένα σωματικά βάρη σε αρσενικούς και θηλυκούς απογόνους σε δόσεις τοξικές για τις μητέρες > 30 mg/kg/ημέρα (εκθέσεις  $\geq 5,9$  φορές της ανθρώπινης έκθεσης στην καναγλιφλοζίνη στην MHRD). Η μητρική τοξικότητα περιορίστηκε στη μειωμένη πρόσληψη σωματικού βάρους.

Μία μελέτη σε νεαρούς αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε καναγλιφλοζίνη από την ημέρα 1 έως την ημέρα 90 μετά τη γέννηση δεν έδειξε αυξημένη ευαισθησία σε σύγκριση με τις επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες αρουραίους. Ωστόσο, παρατηρήθηκε διάταση της νεφρικής πυέλου με επίπεδο χωρίς παρατηρούμενες επιδράσεις (No Observed Effect Level, NOEL) σε εκθέσεις 2,4 φορές και 0,6 φορές μεγαλύτερες από τις κλινικές εκθέσεις στις δόσεις των 100 mg και 300 mg αντίστοιχα, και δεν αναστράφηκε πλήρως εντός της περιόδου αποκατάστασης διάρκειας περίπου 1 μήνα. Τα επίμονα νεφρικά ευρήματα σε νεαρούς αρουραίους μπορούν κατά πάσα πιθανότητα να αποδοθούν στη μειωμένη ικανότητα των αναπτυσσόμενων νεφρών των αρουραίων να διαχειριστούν τους αυξημένους από την καναγλιφλοζίνη όγκους ούρων, καθώς η λειτουργική ωρίμανση των νεφρών των αρουραίων συνεχίζεται μέχρι την ηλικία των 6 εβδομάδων.

Η καναγλιφλοζίνη δεν αύξησε τη συχνότητα εμφάνισης όγκων σε αρσενικούς και θηλυκούς ποντικούς σε μία μελέτη διάρκειας 2 ετών σε δόσεις των 10, 30 και 100 mg/kg. Η υψηλότερη δόση των 100 mg/kg παρείχε έως και 14 φορές την κλινική δόση των 300 mg με βάση την έκθεση AUC. Η καναγλιφλοζίνη αύξησε τη συχνότητα εμφάνισης όγκων σε κύτταρα Leydig των όρχεων σε αρσενικούς αρουραίους σε όλες τις δόσεις που ελέγχθηκαν (10, 30, και 100 mg/kg). Η χαμηλότερη δόση των 10 mg/kg είναι περίπου 1,5 φορές η κλινική δόση των 300 mg με βάση την έκθεση AUC. Οι υψηλότερες δόσεις καναγλιφλοζίνης (100 mg/kg) σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους αύξησαν τη συχνότητα εμφάνισης φαιοχρωμοκυττωμάτων και όγκων του νεφρικού σωληναρίου. Με βάση την έκθεση AUC, το NOEL των 30 mg/kg/ημέρα για τα φαιοχρωμοκυττώματα και τους όγκους των νεφρικών σωληναρίων είναι περίπου 4,5 φορές μεγαλύτερο από την έκθεση στην καθημερινή κλινική δόση των 300 mg. Με βάση προκλινικές και κλινικές μηχανιστικές μελέτες, οι όγκοι σε κύτταρα Leydig, οι όγκοι των νεφρικών σωληναρίων και τα φαιοχρωμοκυττώματα θεωρούνται ότι είναι ειδικό για τον αρουραίο. Οι επαγόμενοι από την καναγλιφλοζίνη όγκοι των νεφρικών σωληναρίων και τα φαιοχρωμοκυττώματα σε αρουραίους φαίνεται ότι προκαλούνται από δυσαπορρόφηση υδατανθράκων ως συνέπεια της ανασταλτικής δράσης της καναγλιφλοζίνης στον εντερικό SGLT1 στο έντερο των αρουραίων. Μηχανιστικές κλινικές μελέτες δεν κατέδειξαν δυσαπορρόφηση υδατανθράκων στον άνθρωπο σε δόσεις καναγλιφλοζίνης έως και 2 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη κλινική δόση. Οι όγκοι σε κύτταρα Leydig σχετίζονται με αύξηση της ωχρινότροπου ορμόνης (LH), που αποτελεί γνωστό μηχανισμό σχηματισμού όγκων στα κύτταρα Leydig στους αρουραίους. Σε μία κλινική μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων, η μη διεγερμένη LH δεν αυξήθηκε σε άνδρες ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με καναγλιφλοζίνη.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας του δισκίου

Λακτόζη  
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη  
Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη  
Στεατικό μαγνήσιο

## Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

### Innokana 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πολυ(βινυλαλκοόλη)  
Διοξείδιο του τιτανίου(E171)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη3350  
Τάλκης  
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

### Innokana 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πολυ(βινυλαλκοόλη)  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350  
Τάλκης

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Διάτρητο blister, μονάδων δόσης πολυβινυλοχλωριδίου/Αλουμινίου (PVC/Alu).  
Συσκευασίες των 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 και 100 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### Innokana 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/13/884/001 (10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/13/884/002 (30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/13/884/003 (90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

EU/1/13/884/004 (100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

Innovana 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/13/884/005 (10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

EU/1/13/884/006 (30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

EU/1/13/884/007 (90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

EU/1/13/884/008 (100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Νοεμβρίου 2013

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 26 Ιουλίου 2018

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Janssen Cilag SpA  
Via C. Janssen  
Borgo San Michele  
04100 Latina  
Ιταλία

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Inвокana 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Inвокana 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
καναγλιφλοζίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει ημιυδρική καναγλιφλοζίνη, που ισοδυναμεί με 100 mg καναγλιφλοζίνης.  
Κάθε δισκίο περιέχει ημιυδρική καναγλιφλοζίνη, που ισοδυναμεί με 300 mg καναγλιφλοζίνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Λακτόζη.  
Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο  
10 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
90 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ



**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/13/884/001 (100 mg –10x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/13/884/002 (100 mg –30x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/13/884/003 (100 mg –90x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/13/884/004 (100 mg –100x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/13/884/005 (300 mg –10x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/13/884/006 (300 mg –30x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/13/884/007 (300 mg –90x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/13/884/008 (300 mg –100x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

invokana 100 mg  
invokana 300 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTERS Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**ΚΥΨΕΛΕΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Inвокana 100 mg δισκία

Inвокana 300 mg δισκία

καναγλιφλοζίνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

**Invokana 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
**Invokana 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
καναγλιφλοζίνη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Invokana και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Invokana
3. Πώς να πάρετε το Invokana
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Invokana
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### 1. Τι είναι το Invokana και ποια είναι η χρήση του

Το Invokana περιέχει τη δραστική ουσία καναγλιφλοζίνη, η οποία ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται «φάρμακα που μειώνουν τη γλυκόζη στο αίμα».

Το Invokana χρησιμοποιείται:

- για τη θεραπεία ενηλίκων με διαβήτη τύπου 2.

Το φάρμακο αυτό δρα αυξάνοντας την ποσότητα του σακχάρου που απομακρύνεται από τον οργανισμό σας με τα ούρα. Αυτό μειώνει την ποσότητα του σακχάρου στο αίμα σας και μπορεί να συμβάλει στην πρόληψη της καρδιακής νόσου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔΤ2). Βοηθά επίσης στην επιβράδυνση της επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με ΣΔΤ2 μέσω μηχανισμού πέραν της μείωσης της γλυκόζης αίματος.

Το Invokana μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο του ή μαζί με άλλα φάρμακα που ενδέχεται να χρησιμοποιείτε για την αντιμετώπιση του διαβήτη τύπου 2 (όπως μετφορμίνη, ινσουλίνη, αναστολέας του ενζύμου DPP-4 [όπως σιταγλιπτίνη, σαξαγλιπτίνη ή λιναγλιπτίνη], μία σουλφονουλουρία [όπως γλιμεπιρίδη ή γλιπιζίδη] ή πιογλιταζόνη) τα οποία μειώνουν τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα. Ενδέχεται ήδη να λαμβάνετε ένα ή περισσότερα από αυτά για την αντιμετώπιση του διαβήτη τύπου 2.

Είναι επίσης σημαντικό να συνεχίσετε να ακολουθείτε τις συμβουλές που σας έχουν δοθεί από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας σχετικά με τη διατροφή και την άσκηση.

### Τι είναι ο διαβήτης τύπου 2;

Ο διαβήτης τύπου 2 είναι μια πάθηση κατά την οποία ο οργανισμός δεν μπορεί να παράγει αρκετή ποσότητα ινσουλίνης και η ινσουλίνη η οποία παράγει ο οργανισμός σας δεν λειτουργεί τόσο καλά όσο θα έπρεπε. Ο οργανισμός σας μπορεί επίσης να παράγει υπερβολική ποσότητα σακχάρου. Όταν συμβαίνει αυτό, το σάκχαρο (γλυκόζη) συσσωρεύεται στο αίμα. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές ιατρικές παθήσεις όπως καρδιακή νόσο, νεφρική νόσο, τύφλωση και ακρωτηριασμό.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Invokana

### Μην πάρετε το Invokana

- σε περίπτωση αλλεργίας στην καναγλιφλοζίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Invokana και κατά τη διάρκεια της θεραπείας:

- σχετικά με το τι μπορείτε να κάνετε για να αποφύγετε την αφυδάτωση (βλέπε παράγραφο 4 σχετικά με τα σημεία αφυδάτωσης).
- εάν έχετε διαβήτη τύπου 1 γιατί το Invokana δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση αυτής της πάθησης.
- εάν εμφανίσετε ταχεία απώλεια βάρους, τάση για έμετο ή έμετο, πόνο στο στομάχι, υπερβολική δίψα, γρήγορη και βαθιά αναπνοή, σύγχυση, ασυνήθιστη υπνηλία ή κόπωση, μια γλυκιά οσμή στην αναπνοή σας, μια γλυκιά ή μεταλλική γεύση στο στόμα σας ή μια διαφορετική οσμή στα ούρα ή στον ιδρώτα σας, ενημερώστε τον γιατρό σας ή πηγαίνετε στο πλησιέστερο νοσοκομείο αμέσως. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να είναι σημεία «διαβητικής κετοξέωσης» - ένα σπάνιο αλλά σοβαρό, ορισμένες φορές απειλητικό για τη ζωή πρόβλημα που μπορεί να εμφανιστεί με το διαβήτη, λόγω των αυξημένων επιπέδων των «κετονικών σωμάτων» στα ούρα ή στο αίμα σας, τα οποία φαίνονται στις εξετάσεις. Ο κίνδυνος ανάπτυξης διαβητικής κετοξέωσης μπορεί να αυξηθεί με την παρατεταμένη νηστεία, την υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, την αφυδάτωση, τσιζαπότομες μειώσεις στη δόση της ινσουλίνης, ή λόγω αυξημένων αναγκών σε ινσουλίνη λόγω μείζονος χειρουργικής επέμβασης ή σοβαρής νόσου.
- εάν έχετε διαβητική κετοξέωση (μία επιπλοκή του διαβήτη με υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα, ταχεία απώλεια σωματικού βάρους, ναυτία ή έμετο). Το Invokana δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση αυτής της πάθησης.
- εάν έχετε σοβαρά νεφρικά προβλήματα ή υποβάλλεστε σε αιμοκάθαρση.
- εάν έχετε σοβαρά ηπατικά προβλήματα.
- εάν είχατε ποτέ σοβαρή καρδιακή νόσο ή αν είχατε υποστεί αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.
- εάν λαμβάνετε φάρμακα για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης (αντιυπερτασικά) ή εάν είχατε ποτέ χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση). Περισσότερες πληροφορίες παρατίθενται παρακάτω στην παράγραφο «Άλλα φάρμακα και Invokana».
- εάν έχετε υποβληθεί σε ακρωτηριασμό κάτω άκρου.
- Είναι σημαντικό να ελέγχετε τα πόδια σας τακτικά και να συμμορφώνεστε σε όποιες άλλες συμβουλές σχετικά με την φροντίδα των ποδιών και την επαρκή ενυδάτωση σας δόθηκαν από το γιατρό σας. Θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας εάν παρατηρήσετε τυχόν πηλές ή δυσχρωματισμό, ή εάν παρουσιάσετε ευαισθησία ή πόνο στα πόδια σας. Ορισμένες μελέτες δείχνουν ότι η λήψη της καναγλιφλοζίνης ενδέχεται να έχει συμβάλει στον κίνδυνο ακρωτηριασμού κάτω άκρου (κυρίως ακρωτηριασμό δακτύλου άκρου ποδός και μεσαίου τμήματος του άκρου ποδός).
- Απευθυνθείτε στον γιατρό αμέσως, εάν παρουσιάσετε συμπτώματα άλγους, ευαισθησίας, ερυθρότητας ή οιδήματος των γεννητικών οργάνων ή της περιοχής μεταξύ των γεννητικών οργάνων και του πρωκτού σε συνδυασμό με πυρετό ή γενικό αίσθημα αδιαθεσίας. Αυτά τα συμπτώματα θα μπορούσαν να υποδηλώνουν την παρουσία μιας σπάνιας αλλά σοβαρής ή ακόμα και απειλητικής για τη ζωή λοίμωξης, που ονομάζεται νεκρωτική περιτονίτιδα του περινέου ή γάγγραινα του Fournier και καταστρέφει τον ιστό κάτω από το δέρμα. Η γάγγραινα του Fournier πρέπει να αντιμετωπιστεί αμέσως με θεραπεία.
- εάν έχετε σημεία μυκητιασικής λοίμωξης των γεννητικών οργάνων όπως ερεθισμό, κνησμό, ασυνήθιστο έκκριμα ή οσμή.
- εάν έχετε σοβαρή λοίμωξη του νεφρού ή της ουροφόρου οδού με πυρετό. Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να σταματήσετε να παίρνετε το Invokana μέχρι να αναρρώσετε.

Αν κάποια από τα παραπάνω ισχύουν για εσάς (ή αν δεν είστε σίγουροι), μιλήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

### **Νεφρική λειτουργία**

Οι νεφροί σας θα ελέγχονται μέσω μίας εξέτασης αίματος προτού ξεκινήσετε να παίρνετε και ενόσω παίρνετε αυτό το φάρμακο.

### **Γλυκόζη στα ούρα**

Λόγω του τρόπου δράσης αυτού του φαρμάκου, η εξέταση ούρων για σάκχαρο (γλυκόζη) θα είναι θετική ενόσω παίρνετε αυτό το φάρμακο.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Invokana δεν συνιστάται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

### **Άλλα φάρμακα και Invokana**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό πρέπει να γίνεται διότι το φάρμακο αυτό μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο δρουν κάποια άλλα φάρμακα. Επίσης, ορισμένα άλλα φάρμακα ενδέχεται να επηρεάσουν τον τρόπο με τον οποίο δρα το φάρμακο αυτό.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- άλλα αντιδιαβητικά - είτε ινσουλίνη είτε μία σουλφονουλουρία (όπως γλιμεπιρίδη ή γλιπιζίδη) – ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να μειώσει τη δόση σας προκειμένου να αποφευχθεί η υπερβολική μείωση του σακχάρου του αίματός σας (υπογλυκαιμία)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της αρτηριακής σας πίεσης (αντιυπερτασικά), συμπεριλαμβανομένων των διουρητικών (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αφαίρεση των πλεοναζόντων επιπέδων νερού στον οργανισμό, επίσης γνωστά και ως δισκία αποβολής νερού) καθώς αυτό το φάρμακο μπορεί επίσης να μειώσει την αρτηριακή σας πίεση μέσω της αφαίρεσης των πλεοναζόντων επιπέδων νερού στον οργανισμό. Τα πιθανά σημεία απώλειας υπερβολικής ποσότητας υγρού από τον οργανισμό σας αναφέρονται στην παράγραφο 4.
- Υπερικό ή βαλσαμόχορτο (ένα φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης)
- καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη ή φαινοβαρβιτάλη (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων)
- εφαιβιρένζη ή ριτοναβίρη (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης από HIV)
- ριφαμπικίνη (ένα αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της φυματίωσης)
- χολεστουραμίνη (φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης στο αίμα). Βλέπε παράγραφο 3, «Λήψη αυτού του φαρμάκου».
- διγοξίνη ή διγιοξίνη (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για ορισμένα καρδιακά προβλήματα). Το επίπεδο της διγοξίνης ή της διγιοξίνης στο αίμα σας πρέπει να ελέγχεται σε περίπτωση που λαμβάνεται μαζί με το Invokana.
- δαβιγατράνη (αντιπηκτικό φάρμακο που μειώνει τον κίνδυνο σχηματισμού θρόμβου).

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε ή συνεχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο. Το Invokana δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης. Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με τον καλύτερο τρόπο για τη διακοπή του Invokana και τον έλεγχο του σακχάρου στο αίμα σας αμέσως μόλις μάθετε ότι είστε έγκυος.

Δεν πρέπει να πάρετε αυτό το φάρμακο εάν θηλάζετε. Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με το εάν θα σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο ή εάν θα σταματήσετε το θηλασμό.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Invokana δεν έχει καμία ή έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητα να οδηγείτε, να κάνετε ποδήλατο και να χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα. Ωστόσο, έχει αναφερθεί ζάλη ή τάση για λιποθυμία που μπορεί να έχουν επίδραση στην ικανότητά σας να οδηγείτε, να κάνετε ποδήλατο ή να χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα.

Η λήψη του Invokana μαζί με ορισμένα άλλα φάρμακα για το διαβήτη που ονομάζονται σουλφονουλουρίες (όπως η γλιμεπιρίδη ή η γλιπιζίδη) ή με ινσουλίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης χαμηλών επιπέδων σακχάρου στο αίμα (υπογλυκαιμία). Τα σημεία περιλαμβάνουν θαμπή όραση, μυρμηκίαση στα χείλη, τρέμουλο, εφίδρωση, χλωμή όψη, μεταβολή της διάθεσης ή αίσθημα ανησυχίας ή σύγχυσης. Αυτό μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε, να κάνετε ποδήλατο και να χρησιμοποιείτε οποιαδήποτε εργαλεία ή μηχανήματα. Ενημερώστε τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατό, εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε σημεία χαμηλών επιπέδων σακχάρου στο αίμα.

### **Το Invokana περιέχει λακτόζη**

Εάν σας έχει πει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα είδη σακχάρων, μιλήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

### **Το Invokana περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να πάρετε το Invokana**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **Η συνιστώμενη δόση είναι**

- Η αρχική δόση του Invokana είναι ένα δισκίο των 100 mg κάθε ημέρα. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει αν θα αυξήσει τη δόση σας στα 300 mg.
- Ο γιατρός σας μπορεί να περιορίσει τη δόση σας σε 100 mg εάν έχετε νεφρικά προβλήματα.
- Ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει τη δόση που είναι κατάλληλη για εσάς.

### **Λήψη αυτού του φαρμάκου**

- Καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο με νερό.
- Μπορείτε να πάρετε το δισκίο με ή χωρίς τροφή. Είναι προτιμότερο να παίρνετε το δισκίο σας πριν από το πρώτο γεύμα της ημέρας.
- Προσπαθήστε να το παίρνετε την ίδια ώρα κάθε μέρα. Αυτό θα σας βοηθήσει να θυμάστε να το παίρνετε.
- Εάν ο γιατρός σας έχει συνταγογραφήσει καναγλιφλοζίνη μαζί με οποιοδήποτε δεσμευτικό παράγοντα των χολικών οξέων όπως η χολεστυραμίνη (φάρμακα που μειώνουν τη χοληστερόλη) πρέπει να παίρνετε την καναγλιφλοζίνη τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή 4 ώρες έως 6 ώρες μετά από τον δεσμευτικό παράγοντα των χολικών οξέων.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει το Invokana μαζί με ένα άλλο φάρμακο που μειώνει τη γλυκόζη. Να θυμάστε να παίρνετε όλα τα φάρμακα σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας προκειμένου να επιτευχθούν τα καλύτερα αποτελέσματα για την υγεία σας.

### **Διατροφή και άσκηση**

Για τον έλεγχο του διαβήτη σας χρειάζεται επίσης να ακολουθείτε τη συμβουλή του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας σχετικά με τη διατροφή και την άσκηση. Συγκεκριμένα, εάν ακολουθείτε δίαιτα ελέγχου του βάρους για διαβητικούς, συνεχίστε να την ακολουθείτε κατά τη διάρκεια λήψης αυτού του φαρμάκου.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Invokana από την κανονική**

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση αυτού του φαρμάκου από αυτή που πρέπει, ενημερώστε έναν γιατρό ή πηγαίνετε στο πλησιέστερο νοσοκομείο αμέσως.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Invokana**

- Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, πάρτε τη μόλις το θυμηθείτε. Ωστόσο, εάν πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε.



- Μην πάρετε διπλή δόση (δύο δόσεις την ίδια ημέρα) για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

#### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Invokana**

Εάν σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο μπορεί να αυξηθούν τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα σας. Μην σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο χωρίς να μιλήσετε πρώτα με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Σταματήστε τη λήψη του Invokana και ενημερώστε έναν γιατρό ή πηγαίστε αμέσως στο πλησιέστερο νοσοκομείο αν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:**

##### **Σοβαρή αλλεργική αντίδραση (σπάνια, μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 1.000 άτομα)**

Πιθανά σημεία σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης μπορεί να περιλαμβάνουν:

- οίδημα του προσώπου, των χειλέων, του στόματος, της γλώσσας ή του λαιμού που μπορεί να οδηγήσει σε δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση.

##### **Διαβητική κετοξέωση (σπάνια, μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 1.000 άτομα)**

Αυτά είναι τα σημεία της διαβητικής κετοξέωσης (βλέπε επίσης παράγραφο 2):

- αυξημένα επίπεδα «κετονικών σωμάτων» στα ούρα ή στο αίμα σας
- ταχεία απώλεια βάρους
- τάση για έμετο ή έμετος
- πόνος στο στομάχι
- υπερβολική δίψα
- γρήγορη και βαθιά αναπνοή
- σύγχυση
- ασυνήθιστη υπνηλία ή κόπωση
- μια γλυκιά οσμή στην αναπνοή σας, μια γλυκιά ή μεταλλική γεύση στο στόμα σας ή μια διαφορετική οσμή στα ούρα ή στον ιδρώτα σας.

Αυτό μπορεί να συμβεί ανεξάρτητα από το επίπεδο της γλυκόζης στο αίμα. Υπάρχει περίπτωση συχνότερης εμφάνισης διαβητικής κετοξέωσης με την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Ο γιατρός μπορεί να αποφασίσει να διακόψει προσωρινά ή μόνιμα τη θεραπεία με Invokana.

##### **Αφυδάτωση (όχι συχνή, μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 100 άτομα)**

- απώλεια υπερβολικής ποσότητας υγρών από τον οργανισμό σας (αφυδάτωση). Αυτό συμβαίνει πιο συχνά σε ηλικιωμένα άτομα (ηλικίας 75 ετών και άνω), σε άτομα με νεφρικά προβλήματα και σε άτομα που λαμβάνουν δισκία αποβολής νερού (διουρητικά).

Τα πιθανά σημεία αφυδάτωσης είναι:

- τάση λιποθυμίας ή ζάλη
- λιποθυμία ή αίσθημα ζάλης ή λιποθυμία κατά την ορθοστασία
- πολύ ξηρό ή κολλώδες στόμα, αίσθημα υπερβολικής δίψας
- αίσθημα αδυναμίας ή κόπωσης
- μικρή ποσότητα ούρων κατά την ούρηση ή καθόλου ούρα
- ταχυπαλμία.

**Ενημερώστε τον γιατρό σας όσο το δυνατόν συντομότερα αν έχετε κάποια από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες.**

**Υπογλυκαιμία (πολύ συχνή, μπορεί να επηρεάσει περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)**

- χαμηλά επίπεδα σακχάρου αίματος (υπογλυκαιμία) – κατά τη λήψη αυτού του φαρμάκου με ινσουλίνη ή με μία σουλφονουλουρία (όπως γλιμεπιρίδη ή γλιπιζίδη).  
Τα πιθανά σημεία χαμηλών επιπέδων σακχάρου είναι:
  - θαμπή όραση
  - μυρμήγκιασμα στα χείλη
  - τρέμουλο, εφίδρωση, χλωμή όψη
  - μεταβολή της διάθεσης, αίσθημα ανησυχίας ή σύγχυσης.

Ο γιατρός σας θα σας πει πώς να αντιμετωπίσετε τα χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα και τι να κάνετε αν εμφανίζετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω σημεία.

**Ουρολοιμώξεις (συχνές, μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)**

- Τα πιο κάτω είναι σημεία σοβαρής ουρολοίμωξης:
  - πυρετός και/ή ρίγη
  - αίσθημα καύσου κατά την ούρηση
  - πόνος στην πλάτη ή στα πλευρά.

Αν και είναι σπάνιο, εάν δείτε αίμα στα ούρα σας, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

**Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:**

**Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)**

- κολπική λοίμωξη από μύκητες.

**Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)**

- εξάνθημα ή ερυθρότητα του πέους ή της ακροποσθίας (λοίμωξη από μύκητες)
- μεταβολές στην ούρηση (συμπεριλαμβάνονται η πιο συχνή ούρηση ή η αποβολή μεγαλύτερης ποσότητας ούρων, η επιτακτική ανάγκη για ούρηση και η ανάγκη ούρησης κατά τη διάρκεια της νύχτας)
- δυσκοιλιότητα
- αίσθημα δίψας
- ναυτία
- οι αιματολογικές εξετάσεις μπορεί να δείξουν μεταβολές στα επίπεδα των λιπιδίων του αίματος (χοληστερόλη) και αυξήσεις στην ποσότητα των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα σας (αιματοκρίτης).

**Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)**

- εξάνθημα ή ερυθρό δέρμα—μπορεί να συνοδεύονται από κνησμό και περιλαμβάνουν εξογκώματα, πυώδες υγρό ή φλύκταινες
- κνίδωση
- οι αιματολογικές εξετάσεις μπορεί να δείξουν μεταβολές που σχετίζονται με τη νεφρική λειτουργία (αυξημένη κρεατινίνη ή ουρία) ή αυξημένο κάλιο
- οι αιματολογικές εξετάσεις μπορεί να δείξουν αυξήσεις στα επίπεδα των φωσφορικών στο αίμα σας
- κάταγμα οστών
- νεφρική ανεπάρκεια (κυρίως ως συνέπεια της απώλειας υπερβολικής ποσότητας υγρών από τον οργανισμό σας)
- ακρωτηριασμοί κάτω άκρων (κυρίως του δακτύλου άκρου ποδός), ειδικά αν διατρέχετε υψηλό κίνδυνο για καρδιακή νόσο
- φίμωση – δυσκολία στην υποχώρηση της ακροποσθίας γύρω από την άκρη του πέους
- δερματικές αντιδράσεις μετά από έκθεση στο ηλιακό φως.

### **Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)**

- Νεκρωτική περιτονίτιδα του περινέου ή γάγγραινα του Fournier, μια σοβαρή λοίμωξη του μαλακού ιστού των γεννητικών οργάνων ή της περιοχής μεταξύ των γεννητικών οργάνων και του πρωκτού.

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Invokana**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη και το κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το φάρμακο αυτό.

Μη χρησιμοποιείτε το Invokana αν η συσκευασία είναι κατεστραμμένη ή εμφανίζει σημεία παραβίασης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Invokana**

- Η δραστική ουσία είναι η καναγλιφλοζίνη.
  - Κάθε δισκίο περιέχει ημυδρική καναγλιφλοζίνη, που ισοδυναμεί με 100 mg ή 300 mg καναγλιφλοζίνης
- Τα άλλα συστατικά είναι:
  - πυρήνας του δισκίου: λακτόζη (βλέπε παράγραφο 2 «Το Invokana περιέχει λακτόζη»), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, υδροξυπροπυλική κυτταρίνη, διασταυρούμενη νατριοϋχως καρμελλόζη και στεατικό μαγνήσιο.
  - επικάλυψη με λεπτό υμένιο: πολυ(βινυλ-αλκοόλη), διοξείδιο του τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη 3350 καιτάλικης. Το δισκίο των 100 mg περιέχει επίσης κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172).

### **Εμφάνιση του Invokana και περιεχόμενο της συσκευασίας**

- Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία) Invokana 100 mg είναι κίτρινα, σε σχήμα καψακίου, μήκους 11 mm, με την ένδειξη «CFZ» στη μία πλευρά και «100» στην άλλη πλευρά.
- Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία) Invokana 300 mg είναι λευκά, σε σχήμα καψακίου, μήκους 17 mm, με την ένδειξη «CFZ» στη μία πλευρά και «300» στην άλλη πλευρά.

Το Invokana διατίθεται σε διάτρητα blister μονάδων δόσης από PVC/αλουμίνιο. Τα μεγέθη συσκευασίας είναι κουτιά των 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 ή 100 x 1 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας**  
Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Βέλγιο

**Παρασκευαστής**  
Janssen-Cilag SpA  
Via C. Janssen  
Borgo San Michele  
04100 Latina  
Ιταλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

**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

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

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

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

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

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε στις {μήνας EEEE}**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.