

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

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Inвокana 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

Έκδοχο(α) με γνωστές δράσεις:

Κάθε δισκίο περιέχει 39,2 mg λακτόζης.

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

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.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Inвокana ενδείκνυται σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου ως:

#### Μονοθεραπεία

Όταν δεν επιτυγχάνεται επαρκής γλυκαιμικός έλεγχος μόνο με δίαιτα και άσκηση σε ασθενείς στους οποίους η χρήση μετφορμίνης δεν θεωρείται κατάλληλη λόγω δυσανεξίας ή αντενδείξεων.

#### Επιπρόσθετη θεραπεία

Επιπρόσθετη θεραπεία με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τη γλυκόζη συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης, όταν αυτά σε συνδυασμό με δίαιτα και άσκηση δεν παρέχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.1 για διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τις διάφορες επιπρόσθετες θεραπείες).

### 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 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 από στόματος (βλέπε παρακάτω και παράγραφο 4.4).

Όταν αυξάνεται η δόση πρέπει να δίνεται προσοχή 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. σουλφονουλουρία), 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).

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

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

#### Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Για τους ασθενείς με eGFR 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> έως < 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ή CrCl 60 mL/min έως < 90 mL/min, δεν απαιτείται προσαρμογή στη δόση.

Η θεραπεία με καναγλιφλοζίνη δεν πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ή CrCl < 60 mL/min. Σε ασθενείς που ανέχονται την καναγλιφλοζίνη και των οποίων ο eGFR μειώνεται επίμονα κάτω από 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ή η CrCl κάτω από 60 mL/min, η δόση της καναγλιφλοζίνης πρέπει να προσαρμόζεται ή να διατηρείται στα 100 mg μία φορά την ημέρα. Η θεραπεία με την καναγλιφλοζίνη πρέπει να διακόπτεται όταν ο eGFR παραμένει σταθερά κάτω από 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ή η CrCl σταθερά κάτω από 45 mL/min (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2).

Η καναγλιφλοζίνη επίσης δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (ESRD) ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διύλιση, καθώς δεν αναμένεται να είναι αποτελεσματική σε αυτούς τους πληθυσμούς (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

#### Ασθενείς με 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 ακόμα τεκμηριωθεί. 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 αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

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

##### Γενικά

Το Invokana δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 και ως εκ τούτου, δεν συνιστάται για χρήση σε αυτούς τους ασθενείς.

Το Invokana δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της διαβητικής κετοξέωσης, καθώς δεν είναι αποτελεσματικό σε αυτή την κατάσταση.

##### Χρήση σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Η αποτελεσματικότητα της καναγλιφλοζίνης 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 περισσότερο 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  $CrCl < 60 \text{ mL/min}$  και η καναγλιφλοζίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με  $eGFR < 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  ή  $CrCl < 45 \text{ mL/min}$  (βλέπε παράγραφο 4.2). Η καναγλιφλοζίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ( $eGFR < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  ή  $CrCl < 30 \text{ mL/min}$ ) ή ESRD.

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 συγχρησιμοποιούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να μειώσουν τη νεφρική λειτουργία και ανά τακτά χρονικά διαστήματα μετέπειτα.
- Για νεφρική λειτουργία που προσεγγίζει τη μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, τουλάχιστον 2 φορές έως 4 φορές ετησίως. Η θεραπεία με καναγλιφλοζίνη πρέπει να διακόπτεται εάν ο  $eGFR$  ή η  $CrCl$  παραμένουν σταθερά σε τιμές μικρότερες από  $45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  ή  $45 \text{ mL/min}$ , αντίστοιχα.

##### 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  $eGFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , ασθενείς που λαμβάνουν αντιυπερτασική θεραπεία και έχουν ιστορικό υπότασης, ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά ή ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας  $\geq 65$  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 (DKA), συμπεριλαμβανομένων απειλητικών για τη ζωή περιπτώσεων, έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία του προϊόντος 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 DKA είναι πιο πιθανό να συμβεί με υψηλότερες δόσεις καναγλιφλοζίνης.

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 DKA, 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 νόσους. Και στις δύο περιπτώσεις, η θεραπεία με καναγλιφλοζίνη μπορεί να ξαναρχίσει μόλις 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 DKA περιλαμβάνονται εκείνοι με μικρό απόθεμα λειτουργικών β-κυττάρων (π.χ., ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 με χαμηλό C-πεπτίδιο 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.

Επανάραξη της θεραπείας με αναστολέα SGLT2 σε ασθενείς με προηγούμενη DKA 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 δοκιμές υποδεικνύουν ότι η DKA απαντάται με αυξημένη συχνότητα σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς SGLT2.

#### Αυξημένος αιματοκρίτης

Παρατηρήθηκε αύξηση του αιματοκρίτη με θεραπεία με καναγλιφλοζίνη (βλέπε παράγραφο 4.8), συνεπώς συνιστάται προσοχή 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 δοκιμές 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. Σε σπάνιες περιπτώσεις αναφέρθηκε φίμωση και σε ορισμένες περιπτώσεις διενεργήθηκε 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 Inвокana.

#### 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, έλλειψης λακτάσης Lapp ή κακής απορρόφησης της γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

### **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 σουλφονουλουρίες, 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 P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gr) 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 φαινυτοΐνη, η καρβαμαζεπίνη, η ριτοναβίρη και η εφαιβιρένζη) ενδέχεται να οδηγήσουν σε μειωμένη έκθεση στην καναγλιφλοζίνη. Μετά από συγχορήγηση καναγλιφλοζίνης με ριφαμπικίνη (έναν επαγωγέα διαφόρων ενεργών μεταφορέων και ενζύμων μεταβολισμού φαρμάκων), 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 μαζί 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 μαζί 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 μετορμίνη, την υδροχλωροθειαζίδη, τα από στόματος λαμβανόμενα αντισυλληπτικά (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-gr. Η καναγλιφλοζίνη έχει παρατηρηθεί ότι αναστέλλει την P-gr *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-gr) στην ετεξλική δαβιγατράνη (υπόστρωμα της P-gr) 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 μετορμίνης, των από στόματος λαμβανόμενων αντισυλληπτικών (αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη), της γλιβενκλαμίδης, της παρακεταμόλης, της υδροχλωροθειαζίδης ή της βαρφαρίνης.

#### Αλληλεπίδραση φαρμάκου/εργαστηριακής δοκιμασίας

##### 1,5-AG δοκιμασία

Αυξήσεις στην απέκκριση γλυκόζης στα ούρα με το Inokana 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 μηχανών**

Η καναγλιφλοζίνη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. 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 10.285 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, συμπεριλαμβανομένων 3.139 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με καναγλιφλοζίνη 100 mg και 3.506 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με καναγλιφλοζίνη 300 mg, οι οποίοι έλαβαν το φαρμακευτικό προϊόν σε εννέα διπλά τυφλές, ελεγχόμενες, φάσης 3 κλινικές μελέτες.

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, ουρολοιμώξη και πολυουρία ή πολλακιουρία (δηλ., συχνουρία). 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 (βλέπε πίνακα 1) (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

##### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον πίνακα 1 βασίζονται στη συγκεντρωτική ανάλυση των τεσσάρων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών διάρκειας 26 εβδομάδων (n = 2.313) 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 (SOC). 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 1: Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών (MedDRA) από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες<sup>a</sup> και από εμπειρία μετά την κυκλοφορία**

<i>Κατηγορία/οργανικό σύστημα</i>	<i>Ανεπιθύμητη ενέργεια</i>
<i>Συχνότητα</i>	
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
πολύ συχνές	Υπογλυκαιμία σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή σουλφονουρία
όχι συχνές	Αφυδάτωση*
σπάνιες	Διαβητική κετοξέωση**
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
όχι συχνές	Ζάλη θέσης*, Συγκοπή*
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	
όχι συχνές	Υπόταση*, Ορθοστατική υπόταση*
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	
συχνές	Δυσκοιλιότητα, Δίψα <sup>β</sup> , Ναυτία

<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
όχι συχνές	Εξάνθημα <sup>γ</sup> , Κνίδωση
μη γνωστές	Αγγειοοίδημα <sup>δ</sup>
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
όχι συχνές	Κάταγμα οστών <sup>ε</sup>
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	
συχνές	Πολυουρία ή Πολλακιουρία <sup>στ</sup> , Ουρολοίμωξη (πυελονεφρίτιδα και ουροσήψη έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία)
όχι συχνές	Νεφρική ανεπάρκεια (κυρίως στο πλαίσιο μείωσης του όγκου)
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>	
πολύ συχνές	Αιδοιοκολπική καντιντίαση <sup>**ζ</sup>
συχνές	Βαλανίτιδα ή βαλανοποσθίτιδα <sup>**η</sup>
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	
συχνές	Δυσλιπιδαιμία <sup>θ</sup> , Αυξημένος αιματοκρίτης <sup>**ι</sup>
όχι συχνές	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη <sup>**κ</sup> , Ουρία αίματος αυξημένη <sup>**λ</sup> , Κάλιο αίματος αυξημένο <sup>**μ</sup> , Φωσφορικά αίματος αυξημένα <sup>ν</sup>

\* Συσχετίζεται με μείωση του όγκου, βλέπε παράγραφο 4.4.

\*\* Βλέπε παράγραφο 4.4.

<sup>α</sup> Τα προφίλ των δεδομένων για την ασφάλεια από επιμέρους κύριες μελέτες (συμπεριλαμβάνονται οι μελέτες σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, ηλικιωμένους ασθενείς [ηλικίας ≥ 55 ετών έως ≤ 80 ετών] και ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων) ήταν γενικά σε συμφωνία με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στον παρόντα πίνακα.

<sup>β</sup> Η δόξα περιλαμβάνει τους όρους δίψα, ξηροστομία και πολυδιψία.

<sup>γ</sup> Το εξάνθημα περιλαμβάνει τους όρους εξάνθημα ερυθματώδες, εξάνθημα γενικευμένο, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα βλατιδώδες, εξάνθημα κνησμώδες, εξάνθημα φλυκταίνωδες και εξάνθημα κυστικό.

<sup>δ</sup> Βασίζεται στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία της καναγλιφλοζίνης.

<sup>ε</sup> Κάταγμα οστών αναφέρθηκε στο 0,7% και 0,6% για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg, αντίστοιχα, σε σχέση με το 0,3% για το εικονικό φάρμακο. Βλέπε παράγραφο για το κάταγμα οστών παρακάτω για πρόσθετη πληροφόρηση.

<sup>στ</sup> Η πολυουρία ή η πολλακιουρία περιλαμβάνουν τους όρους πολυουρία, πολλακιουρία, επιτακτική ούρηση, νυκτουρία και αύξηση της παραγωγής ούρων.

<sup>ζ</sup> Η αιδοιοκολπική καντιντίαση περιλαμβάνει τους όρους αιδοιοκολπική καντιντίαση, αιδοιοκολπική μυκωτική λοίμωξη, αιδοιοκολπίτιδα, λοίμωξη του κόλπου και μυκητιασική λοίμωξη των γεννητικών οργάνων.

<sup>η</sup> Η βαλανίτιδα ή η βαλανοποσθίτιδα περιλαμβάνουν τους όρους βαλανίτιδα, βαλανοποσθίτιδα, βαλανίτιδα από κάντιντα και μυκητιασική λοίμωξη των γεννητικών οργάνων.

<sup>θ</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>ι</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>κ</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>λ</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>μ</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>ν</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

#### 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.

Στην ειδική καρδιαγγειακή μελέτη, στην οποία οι ασθενείς ήταν γενικά μεγαλύτερης ηλικίας με υψηλότερο ποσοστό επιπλοκών από το διαβήτη, οι συχνότερες εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με μείωση του όγκου ήταν 2,8% με την καναγλιφλοζίνη 100 mg, 4,6% με την καναγλιφλοζίνη 300 mg και 1,9% με το εικονικό φάρμακο.

Για την αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών, διεξήχθη μία μεγαλύτερη συγκεντρωτική ανάλυση (N = 9.439) σε ασθενείς από οκτώ ελεγχόμενες μελέτες φάσης 3, 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 συχνότερες εμφάνισης ήταν 3,2% με καναγλιφλοζίνη 100 mg και 8,8% με καναγλιφλοζίνη 300 mg, έναντι 4,7% στην 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 4,8% με καναγλιφλοζίνη 100 mg και 8,1% με καναγλιφλοζίνη 300 mg, έναντι 2,6% στην ομάδα ελέγχου. Στους ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών, οι συχνότητες εμφάνισης ήταν 4,9% με καναγλιφλοζίνη 100 mg και 8,7% με καναγλιφλοζίνη 300 mg, έναντι 2,6% στην ομάδα ελέγχου (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Στην ειδική καρδιαγγειακή μελέτη και τη μεγαλύτερη συγκεντρωτική ανάλυση, 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 μετφορμίνη. 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 καντιντίας 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 καντιντίας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Βαλανίτιδα από κάντιντα ή βαλανοποσθίτιδα αναφέρθηκαν στο 4,2% και 3,7% των ανδρών ασθενών που έλαβαν θεραπεία με καναγλιφλοζίνη 100 mg και καναγλιφλοζίνη 300 mg, αντίστοιχα, σε σχέση με το 0,6% των ανδρών ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με εικονικό φάρμακο. Μεταξύ των ανδρών ασθενών που έλαβαν καναγλιφλοζίνη, το 0,9% παρουσίασαν περισσότερες από μία λοιμώξεις. Συνολικά, το 0,5% των ανδρών ασθενών διέκοψαν την καναγλιφλοζίνη λόγω βαλανίτιδας από κάντιντα ή βαλανοποσθίτιδας. Σε σπάνιες περιπτώσεις αναφέρθηκε φίμωση και σε ορισμένες περιπτώσεις διενεργήθηκε περιτομή (βλέπε παράγραφο 4.4).

### Ουρολοιμώξεις

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. Οι ασθενείς ανταποκρίθηκαν σε καθιερωμένες θεραπείες συνεχίζοντας τη θεραπεία με καναγλιφλοζίνη.

### Κάταγμα οστών

Σε μία καρδιαγγειακή μελέτη 4.327 ασθενών με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή που διέτρεχαν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, τα ποσοστά εμφάνισης κατάγματος οστών ήταν 1,6, 1,6 και 1,1 ανά 100 ασθενείς-έτη-έκθεσης σε 100 mg καναγλιφλοζίνης, 300 mg καναγλιφλοζίνης και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα με τη διαφορά στα κατάγματα να παρουσιάζεται αρχικά εντός των πρώτων 26 εβδομάδων θεραπείας. Σε άλλες μελέτες διαβήτη τύπου 2 με καναγλιφλοζίνη, όπου συμμετείχε ένας γενικός πληθυσμός περίπου 5.800 διαβητικών ασθενών, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον κίνδυνο εμφάνισης κατάγματος συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Έπειτα από 104 εβδομάδες θεραπείας, η καναγλιφλοζίνη δεν επηρέασε δυσμενώς την οστική πυκνότητα.

### Ειδικοί πληθυσμοί

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

Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση οκτώ ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο και με δραστικό παράγοντα μελετών, το προφίλ ασφάλειας 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 4,9%, 8,7% και 2,6% με την καναγλιφλοζίνη 100 mg, την καναγλιφλοζίνη 300 mg και στην ομάδα ελέγχου, αντίστοιχα. Μειώσεις του eGFR (-3,6% και -5,2%) αναφέρθηκαν με την καναγλιφλοζίνη 100 mg και την καναγλιφλοζίνη 300 mg, αντίστοιχα, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (-3,0%) (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

#### Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ή CrCl < 60 mL/min)

Οι ασθενείς με τιμή αναφοράς eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ή CrCl < 60 mL/min παρουσίασαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με μείωση του όγκου (π.χ. ζάλη θέσης, ορθοστατική υπόταση, υπόταση) με συχνότητες εμφάνισης 4,7%, 8,1% και 1,5% με την καναγλιφλοζίνη 100 mg, την καναγλιφλοζίνη 300 mg και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Η συνολική επίπτωση του αυξημένου καλίου ορού ήταν υψηλότερη στους ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία με συχνότητες εμφάνισης 7,5%, 12,3% και 8,1% με 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.

Αυξήσεις της κρεατινίνης ορού κατά 10-11% και του BUN κατά περίπου 12% παρατηρήθηκαν και με τις δύο δόσεις της καναγλιφλοζίνης. Το ποσοστό των ασθενών με τις μεγαλύτερες μειώσεις του eGFR (> 30%) σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν 9,3%, 12,2% και 4,9% με την καναγλιφλοζίνη 100 mg, την καναγλιφλοζίνη 300 mg και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Στο καταληκτικό σημείο της μελέτης, το 3,0% των ασθενών υπό καναγλιφλοζίνη 100 mg, το 4,0% υπό καναγλιφλοζίνη 300 mg και το 3,3% υπό εικονικό φάρμακο παρουσίασαν τέτοιες μειώσεις (βλέπε παράγραφο 4.4).

### 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 του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε 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. Άλλα φάρμακα μείωσης της γλυκόζης αίματος, εξαιρούνται οι ινσουλίνες. Κωδικός ATC: A10BX11.

### 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.

### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μετά από χορήγηση εφάπαξ και πολλαπλών από στόματος δόσεων καναγλιφλοζίνης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, παρατηρήθηκαν δόσοεξαρτώμενες 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<sub>G</sub> 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<sub>G</sub> 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

Συνολικά 10.285 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 συμμετείχαν σε εννέα 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, 4% Μαύροι και 8% άλλες ομάδες. Το 16% των ασθενών ήταν Ισπανόφωνοι. Το 58% περίπου των ασθενών ήταν άνδρες. Η συνολική μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 59,6 έτη (εύρος 21 έτη έως 96 έτη), εκ των οποίων 3.082 ασθενείς ήταν  $\geq 65$  ετών και 510 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 σουλφονυλουρία, τριπλή θεραπεία με μετφορμίνη και μία σουλφονυλουρία, τριπλή θεραπεία με μετφορμίνη και πιογλιταζόνη, καθώς και ως επιπρόσθετη θεραπεία με ινσουλίνη (πίνακας 2). 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.

**Πίνακας 2: Αποτελεσματικότητα από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες<sup>a</sup>**

	Μονοθεραπεία (26 εβδομάδες)		
	Καναγλιφλοζίνη		Εικονικό Φάρμακο (N = 192)
	100 mg (N = 195)	300 mg (N = 197)	
<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>Καναγλιφλοζίνη + 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) (97,5% 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>

<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).

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 3). 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 3: Αποτελεσματικότητα από ελεγχόμενες με δραστικό παράγοντα μελέτες<sup>α</sup>**

<b>Σύγκριση με γλιμεπιρίδη ως διπλή θεραπεία με μετφορμίνη (52 εβδομάδες)</b>			
	<b>Καναγλιφλοζίνη + μετφορμίνη</b>		<b>Γλιμεπιρίδη (τιτλοποιημένη) + μετφορμίνη (N = 482)</b>
	<b>100 mg (N = 483)</b>	<b>300 mg (N = 485)</b>	
<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.

#### Ειδικοί 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 ασθενείς

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 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> έως < 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.

Η πλειοψηφία των ασθενών με τιμή αναφοράς του eGFR 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> έως < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ελάμβαναν θεραπεία με ινσουλίνη και/ή μία σουλφονουρία (85% [614/721]). Παρατηρήθηκε αύξηση των επεισοδίων/συμβάντων υπογλυκαιμίας κατά την προσθήκη της καναγλιφλοζίνης στην ινσουλίνη και/ή τη σουλφονουρία, 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 σουλφονουρία (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 ακτίνων X 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.

### Καρδιαγγειακή ασφάλεια

Διεξήχθη μία προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση των αξιολογημένων μειζόνων καρδιαγγειακών συμβάντων στις κλινικές μελέτες φάσης 2 και 3 σε 9.632 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, συμπεριλαμβανομένων 4.327 ασθενών (44,9%) με καρδιαγγειακή νόσο ή ασθενών υπό υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, οι οποίοι συμμετέχουν σε μία υπό εξέλιξη καρδιαγγειακή μελέτη. Ο λόγος κινδύνου για το σύνθετο κύριο καταληκτικό σημείο (ο χρόνος έως την εκδήλωση συμβάντος θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας, μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και ασταθούς στηθάγχης για την οποία απαιτείται νοσηλεία) για την καναγλιφλοζίνη (και οι δύο δόσεις συγκεντρωτικά) έναντι των συγκριτικών δραστικών παραγόντων και του εικονικού φαρμάκου συνδυαστικά ήταν 0,91 (95% CI: 0,68, 1,22). Ως εκ τούτου, δεν υπήρξε ένδειξη αύξησης του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων με την καναγλιφλοζίνη σε σχέση με τα φάρμακα σύγκρισης. Οι αναλογίες κινδύνου για τις δόσεις των 100 mg και 300 mg ήταν παρόμοιες.

### Αρτηριακή πίεση

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η θεραπεία με καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg οδήγησε σε μέσες μειώσεις της συστολικής αρτηριακής πίεσης -3,9 mmHg και -5,3 mmHg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (-0,1 mmHg) και σε μία μικρότερη επίδραση στη διαστολική αρτηριακή πίεση με μέσες μεταβολές για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg της τάξεως των -2,1 mmHg και -2,5 mmHg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (-0,3 mmHg). Δεν παρατηρήθηκε αξιοσημείωτη μεταβολή του καρδιακού ρυθμού.

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

Μία υπομελέτη ασθενών με τιμή αναφοράς HbA<sub>1c</sub> > 10% έως ≤ 12% με την καναγλιφλοζίνη ως μονοθεραπεία οδήγησε σε μειώσεις της HbA<sub>1c</sub> από την τιμή αναφοράς (χωρίς προσαρμογή για το εικονικό φάρμακο) κατά -2,13% και -2,56% για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg, 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<sub>max</sub>) να παρατηρούνται σε 1 ώρα με 2 ώρες μετά τη δόση. Η C<sub>max</sub> 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<sub>1/2</sub>) (εκφράζεται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση) ήταν 10,6 ± 2,13 ώρες και 13,1 ± 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 Invoкана 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 Invoкана 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 119 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 Ο-γλυκουρονιδίωση είναι η μείζων μεταβολική οδός αποβολής της καναγλιφλοζίνης, η οποία υφίσταται γλυκουρονιδίωση κυρίως από το UGT1A9 και το UGT2B4 σε δύο ανενεργούς μεταβολίτες Ο-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

#### Ασθενείς με 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 ≥ 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 ESRD 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 ESRD και τα υγιή άτομα.

Η απομάκρυνση της καναγλιφλοζίνης μέσω αιμοδιύλισης ήταν αμελητέα.

#### Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Σε σχέση με τα άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων της C<sub>max</sub> και της AUC<sub>∞</sub> 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 ≥ 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

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες χαρακτηρισμού της φαρμακοκινητικής της καναγλιφλοζίνης σε παιδιατρικούς 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 πρόιμη 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 ομοίωση 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 μετφορμίνης 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 φαιοχρωμοκυττώματων 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 ειδικοί 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 ωχρινοτρόπου 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

Άνυδρη λακτόζη  
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη  
Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη  
Στεατικό μαγνήσιο

#### Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Πολυβινυλαλκοόλη  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350  
Τάλκης  
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 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**

Διάτρητη κυψέλη μοναδιαίας 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**

Καμία ειδική υποχρέωση.

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

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

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

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

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Νοεμβρίου 2013

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

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Inвокana 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

Έκδοχο(α) με γνωστές δράσεις:

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).

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 σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου ως:

#### Μονοθεραπεία

Όταν δεν επιτυγχάνεται επαρκής γλυκαιμικός έλεγχος μόνο με δίαιτα και άσκηση σε ασθενείς στους οποίους η χρήση μετφορμίνης δεν θεωρείται κατάλληλη λόγω δυσανεξίας ή αντενδείξεων.

#### Επιπρόσθετη θεραπεία

Επιπρόσθετη θεραπεία με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τη γλυκόζη συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης, όταν αυτά σε συνδυασμό με δίαιτα και άσκηση δεν παρέχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.1 για διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τις διάφορες επιπρόσθετες θεραπείες).

### 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 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 από στόματος (βλέπε παρακάτω και παράγραφο 4.4).

Όταν αυξάνεται η δόση πρέπει να δίνεται προσοχή 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. σουλφονουλουρία), 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).

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

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

#### Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Για τους ασθενείς με eGFR 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> έως < 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ή CrCl 60 mL/min έως < 90 mL/min, δεν απαιτείται προσαρμογή στη δόση.

Η θεραπεία με καναγλιφλοζίνη δεν πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ή CrCl < 60 mL/min. Σε ασθενείς που ανέχονται την καναγλιφλοζίνη και των οποίων ο eGFR μειώνεται επίμονα κάτω από 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ή η CrCl κάτω από 60 mL/min, η δόση της καναγλιφλοζίνης πρέπει να προσαρμόζεται ή να διατηρείται στα 100 mg μία φορά την ημέρα. Η θεραπεία με την καναγλιφλοζίνη πρέπει να διακόπτεται όταν ο eGFR παραμένει σταθερά κάτω από 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ή η CrCl σταθερά κάτω από 45 mL/min (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2).

Η καναγλιφλοζίνη επίσης δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (ESRD) ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διύλιση, καθώς δεν αναμένεται να είναι αποτελεσματική σε αυτούς τους πληθυσμούς (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

#### Ασθενείς με 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 ακόμα τεκμηριωθεί. 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 αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

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

##### Γενικά

Το Invokana δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 και ως εκ τούτου, δεν συνιστάται για χρήση σε αυτούς τους ασθενείς.

Το Invokana δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της διαβητικής κετοξέωσης, καθώς δεν είναι αποτελεσματικό σε αυτή την κατάσταση.

##### Χρήση σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Η αποτελεσματικότητα της καναγλιφλοζίνης 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 περισσότερο 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  $CrCl < 60 \text{ mL/min}$  και η καναγλιφλοζίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με  $eGFR < 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  ή  $CrCl < 45 \text{ mL/min}$  (βλέπε παράγραφο 4.2). Η καναγλιφλοζίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ( $eGFR < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  ή  $CrCl < 30 \text{ mL/min}$ ) ή ESRD.

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 συγχρηγομένων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να μειώσουν τη νεφρική λειτουργία και ανά τακτά χρονικά διαστήματα μετέπειτα.
- Για νεφρική λειτουργία που προσεγγίζει τη μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, τουλάχιστον 2 φορές έως 4 φορές ετησίως. Η θεραπεία με καναγλιφλοζίνη πρέπει να διακόπτεται εάν ο  $eGFR$  ή η  $CrCl$  παραμένουν σταθερά σε τιμές μικρότερες από  $45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  ή  $45 \text{ mL/min}$ , αντίστοιχα.

##### 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  $eGFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , ασθενείς που λαμβάνουν αντιυπερτασική θεραπεία και έχουν ιστορικό υπότασης, ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά ή ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας  $\geq 65$  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 (DKA), συμπεριλαμβανομένων απειλητικών για τη ζωή περιπτώσεων, έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία του προϊόντος 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 DKA είναι πιο πιθανό να συμβεί με υψηλότερες δόσεις καναγλιφλοζίνης.

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 DKA, 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 νόσους. Και στις δύο περιπτώσεις, η θεραπεία με καναγλιφλοζίνη μπορεί να ξαναρχίσει μόλις 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 DKA περιλαμβάνονται εκείνοι με μικρό απόθεμα λειτουργικών β-κυττάρων (π.χ., ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 με χαμηλό C-πεπτίδιο 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.

Επανάραξη της θεραπείας με αναστολέα SGLT2 σε ασθενείς με προηγούμενη DKA 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 δοκιμές υποδεικνύουν ότι η DKA απαντάται με αυξημένη συχνότητα σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς SGLT2.

#### Αυξημένος αιματοκρίτης

Παρατηρήθηκε αύξηση του αιματοκρίτη με θεραπεία με καναγλιφλοζίνη (βλέπε παράγραφο 4.8), συνεπώς συνιστάται προσοχή 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 δοκιμές 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. Σε σπάνιες περιπτώσεις αναφέρθηκε φίμωση και σε ορισμένες περιπτώσεις διενεργήθηκε 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 Inвокana.

#### 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, έλλειψης λακτάσης Lapp ή κακής απορρόφησης της γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

### **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 σουλφονουλουρίες, 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 (P-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 οδηγήσουν σε μειωμένη έκθεση στην καναγλιφλοζίνη. Μετά από συγχορήγηση καναγλιφλοζίνης με ριφαμπικίνη (έναν επαγωγέα διαφόρων ενεργών μεταφορέων και ενζύμων μεταβολισμού φαρμάκων), 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 αποτελεσματικότητά.

Αν πρέπει να συγχορηγηθεί ένας συνδυασμένος επαγωγέας αυτών των ενζύμων UGT και των πρωτεϊνών-μεταφορέων μαζί 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 μαζί 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 μετφορμίνη, την υδροχλωροθειαζίδη, τα από στόματος λαμβανόμενα αντισυλληπτικά (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 μετορμίνης, των από στόματος λαμβανόμενων αντισυλληπτικών (αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη), της γλιβενκλαμίδης, της παρακεταμόλης, της υδροχλωροθειαζίδης ή της βαρφαρίνης.

#### Αλληλεπίδραση φαρμάκου/εργαστηριακής δοκιμασίας

##### 1,5-AG δοκιμασία

Αυξήσεις στην απέκκριση γλυκόζης στα ούρα με το Inokana μπορούν να μειώσουν ψευδώς τα επίπεδα της 1,5-ανδρογλυκιδόλης (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 νεογνούς και νεαρούς αρουραίους που εκτέθηκαν σε καναγλιφλοζίνη (βλέπε παράγραφο 5.3). Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τα νεογνά/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 μηχανών**

Η καναγλιφλοζίνη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. 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 10.285 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, συμπεριλαμβανομένων 3.139 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με καναγλιφλοζίνη 100 mg και 3.506 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με καναγλιφλοζίνη 300 mg, οι οποίοι έλαβαν το φαρμακευτικό προϊόν σε εννέα διπλά τυφλές, ελεγχόμενες, φάσης 3 κλινικές μελέτες.

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 σουλφονουλουρία και μετφορμίνη και πιογλιταζόνη). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν συχνότερα κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν υπογλυκαιμία σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή σουλφονουλουρία, αιδοιοκολπική καντιντίαση, ουρολοιμώξη και πολυουρία ή πολλακιουρία (δηλ., συχνουρία). 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 (βλέπε πίνακα 1) (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον πίνακα 1 βασίζονται στη συγκεντρωτική ανάλυση των τεσσάρων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών διάρκειας 26 εβδομάδων (n = 2.313) 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 (SOC). 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 1: Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών (MedDRA) από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες<sup>a</sup> και από εμπειρία μετά την κυκλοφορία**

<i>Κατηγορία/οργανικό σύστημα Συχνότητα</i>	<i>Ανεπιθύμητη ενέργεια</i>
<b><i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i></b>	
πολύ συχνές	Υπογλυκαιμία σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή σουλφονουλουρία
όχι συχνές	Αφυδάτωση*
σπάνιες	Διαβητική κετοξέωση**
<b><i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i></b>	
όχι συχνές	Ζάλη θέσης*, Συγκοπή*
<b><i>Αγγειακές διαταραχές</i></b>	
όχι συχνές	Υπόταση*, Ορθοστατική υπόταση*
<b><i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i></b>	
συχνές	Δυσκοιλιότητα, Δίψα <sup>b</sup> , Ναυτία
<b><i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i></b>	
όχι συχνές	Εξάνθημα <sup>γ</sup> , Κνίδωση

μη γνωστές	Αγγειοίδημα <sup>δ</sup>
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
όχι συχνές	Κάταγμα οστών <sup>ε</sup>
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	
συχνές	Πολυουρία ή Πολλακιουρία <sup>στ</sup> , Ουρολοιμώξη (πυελονεφρίτιδα και ουροσήψη έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία)
όχι συχνές	Νεφρική ανεπάρκεια (κυρίως στο πλαίσιο μείωσης του όγκου)
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>	
πολύ συχνές	Αιδοιοκολπική καντιντίαση <sup>**ι</sup>
συχνές	Βαλανίτιδα ή βαλανοποσθίτιδα <sup>**η</sup>
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	
συχνές	Δυσλιπιδαιμία <sup>θ</sup> , Αυξημένος αιματοκρίτης <sup>**ι</sup>
όχι συχνές	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη <sup>**κ</sup> , Ουρία αίματος αυξημένη <sup>**λ</sup> , Κάλιο αίματος αυξημένο <sup>**μ</sup> , Φωσφορικά αίματος αυξημένα <sup>ν</sup>

\* Συσχετίζεται με μείωση του όγκου, βλέπε παράγραφο 4.4.

\*\* Βλέπε παράγραφο 4.4.

<sup>α</sup> Τα προφίλ των δεδομένων για την ασφάλεια από επιμέρους κύριες μελέτες (συμπεριλαμβάνονται οι μελέτες σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, ηλικιωμένους ασθενείς [ηλικίας ≥ 55 ετών έως ≤ 80 ετών] και ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων) ήταν γενικά σε συμφωνία με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στον παρόντα πίνακα.

<sup>β</sup> Η δίψα περιλαμβάνει τους όρους δίψα, ξηροστομία και πολυδιψία.

<sup>γ</sup> Το εξάνθημα περιλαμβάνει τους όρους εξάνθημα ερυθρηματώδες, εξάνθημα γενικευμένο, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα βλατιδώδες, εξάνθημα κνησιμώδες, εξάνθημα φλυκταινώδες και εξάνθημα κυστικό.

<sup>δ</sup> Βασίζεται στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία της καναγλιφλοζίνης.

<sup>ε</sup> Κάταγμα οστών αναφέρθηκε στο 0,7% και 0,6% για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg, αντίστοιχα, σε σχέση με το 0,3% για το εικονικό φάρμακο. Βλέπε παράγραφο για το κάταγμα οστών παρακάτω για πρόσθετη πληροφόρηση.

<sup>στ</sup> Η πολυουρία ή η πολλακιουρία περιλαμβάνουν τους όρους πολυουρία, πολλακιουρία, επιτακτική ούρηση, νυκτουρία και αύξηση της παραγωγής ούρων.

<sup>ζ</sup> Η αιδοιοκολπική καντιντίαση περιλαμβάνει τους όρους αιδοιοκολπική καντιντίαση, αιδοιοκολπική μυκητιακή λοίμωξη, αιδοιοκολπίτιδα, λοίμωξη του κόλπου και μυκητιασική λοίμωξη των γεννητικών οργάνων.

<sup>η</sup> Η βαλανίτιδα ή η βαλανοποσθίτιδα περιλαμβάνουν τους όρους βαλανίτιδα, βαλανοποσθίτιδα, βαλανίτιδα από κάντιντα και μυκητιασική λοίμωξη των γεννητικών οργάνων.

<sup>θ</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>ι</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>κ</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>λ</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>μ</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>ν</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

### 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.

Στην ειδική καρδιαγγειακή μελέτη, στην οποία οι ασθενείς ήταν γενικά μεγαλύτερης ηλικίας με υψηλότερο ποσοστό επιπλοκών από το διαβήτη, οι συχνότερες εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με μείωση του όγκου ήταν 2,8% με την καναγλιφλοζίνη 100 mg, 4,6% με την καναγλιφλοζίνη 300 mg και 1,9% με το εικονικό φάρμακο.

Για την αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών, διεξήχθη μία μεγαλύτερη συγκεντρωτική ανάλυση (N = 9.439) σε ασθενείς από οκτώ ελεγχόμενες μελέτες φάσης 3, 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 3,2% με καναγλιφλοζίνη 100 mg και 8,8% με καναγλιφλοζίνη 300 mg, έναντι 4,7% στην 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 4,8% με καναγλιφλοζίνη 100 mg και 8,1% με καναγλιφλοζίνη 300 mg, έναντι 2,6% στην ομάδα ελέγχου. Στους ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών, οι συχνότητες εμφάνισης ήταν 4,9% με καναγλιφλοζίνη 100 mg και 8,7% με καναγλιφλοζίνη 300 mg, έναντι 2,6% στην ομάδα ελέγχου (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Στην ειδική καρδιαγγειακή μελέτη και τη μεγαλύτερη συγκεντρωτική ανάλυση, 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 μετφορμίνη. 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 καντιντίας 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 καντιντίας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Βαλανίτιδα από κάντιντα ή βαλανοποσθίτιδα αναφέρθηκαν στο 4,2% και 3,7% των ανδρών ασθενών που έλαβαν θεραπεία με καναγλιφλοζίνη 100 mg και καναγλιφλοζίνη 300 mg, αντίστοιχα, σε σχέση με το 0,6% των ανδρών ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με εικονικό φάρμακο. Μεταξύ των ανδρών ασθενών που έλαβαν καναγλιφλοζίνη, το 0,9% παρουσίασαν περισσότερες από μία λοιμώξεις. Συνολικά, το 0,5% των ανδρών ασθενών διέκοψαν την καναγλιφλοζίνη λόγω βαλανίτιδας από κάντιντα ή βαλανοποσθίτιδας. Σε σπάνιες περιπτώσεις αναφέρθηκε φίμωση και σε ορισμένες περιπτώσεις διενεργήθηκε περιτομή (βλέπε παράγραφο 4.4).

### Ουρολοιμώξεις

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. Οι ασθενείς ανταποκρίθηκαν σε καθιερωμένες θεραπείες συνεχίζοντας τη θεραπεία με καναγλιφλοζίνη.

### Κάταγμα οστών

Σε μία καρδιαγγειακή μελέτη 4.327 ασθενών με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή που διέτρεχαν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, τα ποσοστά εμφάνισης κατάγματος οστών ήταν 1,6, 1,6 και 1,1 ανά 100 ασθενείς-έτη έκθεσης σε 100 mg καναγλιφλοζίνης, 300 mg καναγλιφλοζίνης και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα, με τη διαφορά στα κατάγματα να παρουσιάζεται αρχικά εντός των πρώτων 26 εβδομάδων θεραπείας. Σε άλλες μελέτες διαβήτη τύπου 2 με καναγλιφλοζίνη, όπου συμμετείχε ένας γενικός πληθυσμός περίπου 5.800 διαβητικών ασθενών, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον κίνδυνο εμφάνισης κατάγματος συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Έπειτα από 104 εβδομάδες θεραπείας, η καναγλιφλοζίνη δεν επηρέασε δυσμενώς την οστική πυκνότητα.

### Ειδικοί πληθυσμοί

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

Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση οκτώ ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο και με δραστικό παράγοντα μελετών, το προφίλ ασφάλειας 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 4,9%, 8,7% και 2,6% με την καναγλιφλοζίνη 100 mg, την καναγλιφλοζίνη 300 mg και στην ομάδα ελέγχου, αντίστοιχα. Μειώσεις του eGFR (-3,6% και -5,2%) αναφέρθηκαν με την καναγλιφλοζίνη 100 mg και την καναγλιφλοζίνη 300 mg, αντίστοιχα, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (-3,0%) (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

#### Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ή CrCl < 60 mL/min)

Οι ασθενείς με τιμή αναφοράς eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ή CrCl < 60 mL/min παρουσίασαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με μείωση του όγκου (π.χ. ζάλη θέσης, ορθοστατική υπόταση, υπόταση) με συχνότητες εμφάνισης 4,7%, 8,1% και 1,5% με την καναγλιφλοζίνη 100 mg, την καναγλιφλοζίνη 300 mg και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Η συνολική επίπτωση του αυξημένου καλίου ορού ήταν υψηλότερη στους ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία με συχνότητες εμφάνισης 7,5%, 12,3% και 8,1% με 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.

Αυξήσεις της κρεατινίνης ορού κατά 10-11% και του BUN κατά περίπου 12% παρατηρήθηκαν και με τις δύο δόσεις της καναγλιφλοζίνης. Το ποσοστό των ασθενών με τις μεγαλύτερες μειώσεις του eGFR (> 30%) σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν 9,3%, 12,2% και 4,9% με την καναγλιφλοζίνη 100 mg, την καναγλιφλοζίνη 300 mg και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Στο καταληκτικό σημείο της μελέτης, το 3,0% των ασθενών υπό καναγλιφλοζίνη 100 mg, το 4,0% υπό καναγλιφλοζίνη 300 mg και το 3,3% υπό εικονικό φάρμακο παρουσίασαν τέτοιες μειώσεις (βλέπε παράγραφο 4.4).

### 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 του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε 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. Άλλα φάρμακα μείωσης της γλυκόζης αίματος, εξαιρούνται οι ινσουλίνες. Κωδικός ATC: A10BX11.

### 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 (έναν σημαντικό εντερικό μεταφορέα 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.

### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μετά από χορήγηση εφάπαξ και πολλαπλών από στόματος δόσεων καναγλιφλοζίνης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, παρατηρήθηκαν δόσοεξαρτώμενες 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<sub>G</sub> 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<sub>G</sub> 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

Συνολικά 10.285 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 συμμετείχαν σε εννέα 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, 4% Μαύροι και 8% άλλες ομάδες. Το 16% των ασθενών ήταν Ισπανόφωνοι. Το 58% περίπου των ασθενών ήταν άνδρες. Η συνολική μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 59,6 έτη (εύρος 21 έτη έως 96 έτη), εκ των οποίων 3.082 ασθενείς ήταν  $\geq 65$  ετών και 510 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 σουλφονουριία, τριπλή θεραπεία με μετφορμίνη και μία σουλφονουριία, τριπλή θεραπεία με μετφορμίνη και πιογλιταζόνη, καθώς και ως επιπρόσθετη θεραπεία με ινσουλίνη (πίνακας 2). 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.

**Πίνακας 2: 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>b</sup> (-1,09, -0,73)	-1,16 <sup>b</sup> (-1,34, -0,98)	M/Δ <sup>γ</sup>
<b>Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	44,5 <sup>b</sup>	62,4 <sup>b</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>Καναγλιφλοζίνη + 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) (97,5% 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>

<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).

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 3). 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 3: Αποτελεσματικότητα από ελεγχόμενες με δραστικό παράγοντα μελέτες<sup>α</sup>**

<b>Σύγκριση με γλιμεπιρίδη ως διπλή θεραπεία με μετφορμίνη (52 εβδομάδες)</b>			
	<b>Καναγλιφλοζίνη + μετφορμίνη</b>		<b>Γλιμεπιρίδη (τιτλοποιημένη) + μετφορμίνη (N = 482)</b>
	<b>100 mg (N = 483)</b>	<b>300 mg (N = 485)</b>	
<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 σουλφονουλουρία (52 εβδομάδες)</b>		
	<b>Καναγλιφλοζίνη 300 mg + μετφορμίνη και σουλφονουλουρία (N = 377)</b>	<b>Σιταγλιπτίνη 100 mg + μετφορμίνη και σουλφονουλουρία (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.

#### Ειδικοί 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 ασθενείς

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 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> έως < 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.

Η πλειοψηφία των ασθενών με τιμή αναφοράς του eGFR 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> έως < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ελάμβαναν θεραπεία με ινσουλίνη και/ή μία σουλφονουλουρία (85% [614/721]). 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 ακτίνων X 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.

### Καρδιαγγειακή ασφάλεια

Διεξήχθη μία προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση των αξιολογημένων μειζόνων καρδιαγγειακών συμβάντων στις κλινικές μελέτες φάσης 2 και 3 σε 9.632 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, συμπεριλαμβανομένων 4.327 ασθενών (44,9%) με καρδιαγγειακή νόσο ή ασθενών υπό υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, οι οποίοι συμμετέχουν σε μία υπό εξέλιξη καρδιαγγειακή μελέτη. Ο λόγος κινδύνου για το σύνθετο κύριο καταληκτικό σημείο (ο χρόνος έως την εκδήλωση συμβάντος θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας, μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και ασταθούς στηθάγχης για την οποία απαιτείται νοσηλεία) για την καναγλιφλοζίνη (και οι δύο δόσεις συγκεντρωτικά) έναντι των συγκριτικών δραστικών παραγόντων και του εικονικού φαρμάκου συνδυαστικά ήταν 0,91 (95% CI: 0,68, 1,22). Ως εκ τούτου, δεν υπήρξε ένδειξη αύξησης του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων με την καναγλιφλοζίνη σε σχέση με τα φάρμακα σύγκρισης. Οι αναλογίες κινδύνου για τις δόσεις των 100 mg και 300 mg ήταν παρόμοιες.

### Αρτηριακή πίεση



Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η θεραπεία με καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg οδήγησε σε μέσες μειώσεις της συστολικής αρτηριακής πίεσης -3,9 mmHg και -5,3 mmHg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (-0,1 mmHg) και σε μία μικρότερη επίδραση στη διαστολική αρτηριακή πίεση με μέσες μεταβολές για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg της τάξεως των -2,1 mmHg και -2,5 mmHg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (-0,3 mmHg). Δεν παρατηρήθηκε αξιοσημείωτη μεταβολή του καρδιακού ρυθμού.

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

Μία υπομελέτη ασθενών με τιμή αναφοράς HbA<sub>1c</sub> > 10% έως ≤ 12% με την καναγλιφλοζίνη ως μονοθεραπεία οδήγησε σε μειώσεις της HbA<sub>1c</sub> από την τιμή αναφοράς (χωρίς προσαρμογή για το εικονικό φάρμακο) κατά -2,13% και -2,56% για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg, 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<sub>max</sub>) να παρατηρούνται σε 1 ώρα με 2 ώρες μετά τη δόση. Η C<sub>max</sub> 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<sub>1/2</sub>) (εκφράζεται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση) ήταν 10,6 ± 2,13 ώρες και 13,1 ± 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 Invoкана 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 Invoкана 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 119 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 Ο-γλυκουρονιδίωση είναι η μείζων μεταβολική οδός αποβολής της καναγλιφλοζίνης, η οποία υφίσταται γλυκουρονιδίωση κυρίως από το UGT1A9 και το UGT2B4 σε δύο ανενεργούς μεταβολίτες Ο-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

#### Ασθενείς με 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 ESRD 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 ESRD και τα υγιή άτομα.

Η απομάκρυνση της καναγλιφλοζίνης μέσω αιμοδιύλισης ήταν αμελητέα.

#### Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Σε σχέση με τα άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων της C<sub>max</sub> και της AUC<sub>∞</sub> 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

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες χαρακτηρισμού της φαρμακοκινητικής της καναγλιφλοζίνης σε παιδιατρικούς 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 πρόιμη 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 μετοφορμίνης, οι οποίες ήταν πιο έντονες έναντι εκείνων της μετοφορμίνης 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 ειδικοί 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 ωχρινοτρόπου 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

Ανυδρη λακτόζη  
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη  
Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη  
Στεατικό μαγνήσιο

#### Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Πολυβινυλαλκοόλη  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350  
Τάλκης

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 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**

Διάτρητη κυψέλη μοναδιαίας 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**

Καμία ειδική υποχρέωση.

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

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

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

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

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Νοεμβρίου 2013

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

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ 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. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

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

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

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ 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**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν εντός 6 μηνών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Στη συνέχεια, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και έχει δημοσιευθεί 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 θα διεξάγει 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 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).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

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



## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

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

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

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

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

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

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

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει 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 χορήγηση.  
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 - 10 δισκία)  
EU/1/13/884/002 (100 mg - 30 δισκία)  
EU/1/13/884/003 (100 mg - 90 δισκία)  
EU/1/13/884/004 (100 mg - 100 δισκία)  
EU/1/13/884/005 (300 mg - 10 δισκία)  
EU/1/13/884/006 (300 mg - 30 δισκία)  
EU/1/13/884/007 (300 mg - 90 δισκία)  
EU/1/13/884/008 (300 mg - 100 δισκία)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

invokana 100 mg  
invokana 300 mg

**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

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού 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 σημεία 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 προτού πάρετε το Invokana
3. Πώς να πάρετε το Invokana
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Invokana
6. Περιεχόμενο 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».

Τα «φάρμακα που μειώνουν τη γλυκόζη στο αίμα» είναι φάρμακα που χρησιμοποιούνται από ενήλικες για την αντιμετώπιση του 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.

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 να 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 προτού πάρετε αυτό το φάρμακο και κατά τη διάρκεια της θεραπείας:

- σχετικά με το τι μπορείτε να κάνετε για να αποφύγετε την αφυδάτωση
- εάν έχετε διαβήτη τύπου 1 (ο οργανισμός σας δεν παράγει καθόλου ινσουλίνη). Το Invokana δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση αυτής της πάθησης.
- εάν εμφανίσετε ταχεία απώλεια βάρους, αίσθημα αδιαθεσίας ή αδιαθεσία, 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, επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή το πλησιέστερο νοσοκομείο αμέσως. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να είναι σημεία «διαβητικής κετοξέωσης» - ένα 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, τις απότομες 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».

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 προκειμένου να αποφευχθεί η υπερβολική μείωση του σακχάρου του αίματος (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 αρχή της παραγράφου 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες».
- 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 διγοξίνη (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για ορισμένα καρδιακά προβλήματα). Το επίπεδο της διγοξίνης ή της διγοξίνης 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 προτού πάρετε ή συνεχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Το Invokana δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. 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 μηχανών**

Το Invokana δεν ασκεί καμία ή ασκεί αμελητέα επίδραση στην ικανότητα να οδηγείτε, να κάνετε ποδήλατο και να χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανές. 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 μηχανές.

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 μηχανές. 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, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.



### **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 μισό ποτήρι 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 φαρμακευτικό προϊόν 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 αμέσως έναν γιατρό.

#### **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 απευθυνθείτε σε ένα γιατρό το συντομότερο δυνατό αν εμφανίσετε οποιεσδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:**

**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 ή καθόλου κατά την ούρηση
- ταχυπαλμία

**Επικοινωνήστε με ένα γιατρό ή με το πλησιέστερο νοσοκομείο το συντομότερο δυνατό αν εμφανίσετε οποιεσδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:**

**Διαβητική κετοξέωση (σπάνια, μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 1000 άτομα)**

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

- αυξημένα επίπεδα «κετονικών σωμάτων» στα ούρα ή στο αίμα σας
- ταχεία απώλεια βάρους
- αίσθημα αδιαθεσίας ή αδιαθεσία
- 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. Ο γιατρός μπορεί να αποφασίσει να διακόψει προσωρινά ή μόνιμα την αγωγή με Invokana.

**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 σουλφονουρρία (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 σημείο από τα παραπάνω.

**Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:**

**Πολύ συχνές**

- κολπική λοίμωξη από μύκητες.

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

- εξάνθημα ή ερυθρότητα του πέους ή της ακροποσθίας (λοίμωξη από μύκητες)
- ουρολοιμώξεις
- 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**

- εξάνθημα ή ερυθρό δέρμα – μπορεί να συνοδεύονται από κνησμό και περιλαμβάνουν εξογκώματα, πυώδες υγρό ή φλύκταινες.
- εξάνθημα
- οι αιματολογικές εξετάσεις μπορεί να δείξουν μεταβολές που σχετίζονται με τη νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη ή ουρία) ή το 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)

#### **Μη γνωστές**

- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση (μπορεί να περιλαμβάνει οίδημα του προσώπου, των χειλέων, του στόματος, της γλώσσας ή του λαιμού που μπορεί να οδηγήσει σε δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση).

#### **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 φυλάσσεται 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 καταστροφής.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. 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 100 mg ή 300 mg καναγλιφλοζίνης
- Τα άλλα συστατικά είναι:

- πυρήνας του δισκίου: διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, υδροξυπροπυλική κυτταρίνη, άνυδρη λακτόζη, στεατικό μαγνήσιο και μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
- επικάλυψη με λεπτό υμένιο: πολυαιθυλενογλυκόλη (3350), πολυβινυλική αλκοόλη, τάλκης και διοξείδιο του τιτανίου (E171). 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 καρακίου, 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 καρακίου, μήκους 17 mm, με την ένδειξη «CFZ» στη μία πλευρά και «300» στην άλλη πλευρά.

Το Invokana διατίθεται σε συσκευασίες διάτρητων κυψελών μοναδιαίας 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

### **Παραγωγός**

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**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

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

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.